

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102287-00000-0000

Fecna. 2011-08-11 15:02:50 Dep. 2020 DIP: NUEVA SCR
Tra 11 PATENTE IYI Eje. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-102287

54. TÍTULO COMPUESTO CICLICO QUE CONTIENE HETEROATOMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 217/22

71. SOLICITANTE Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

19-08-2011



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

**Nombre: Daiichi Sankyo Company,
Limited.**

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Chuo-ku, Tokyo,
Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/050221

Fecha 12 de enero de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/082563 A1

Fecha 22 de julio de 2010

6 TÍTULO (54) COMPUESTO CICLICO QUE CONTIENE HETEROATOMOS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 217/22

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

19 de enero de 2009

(31) Número de Solicitud

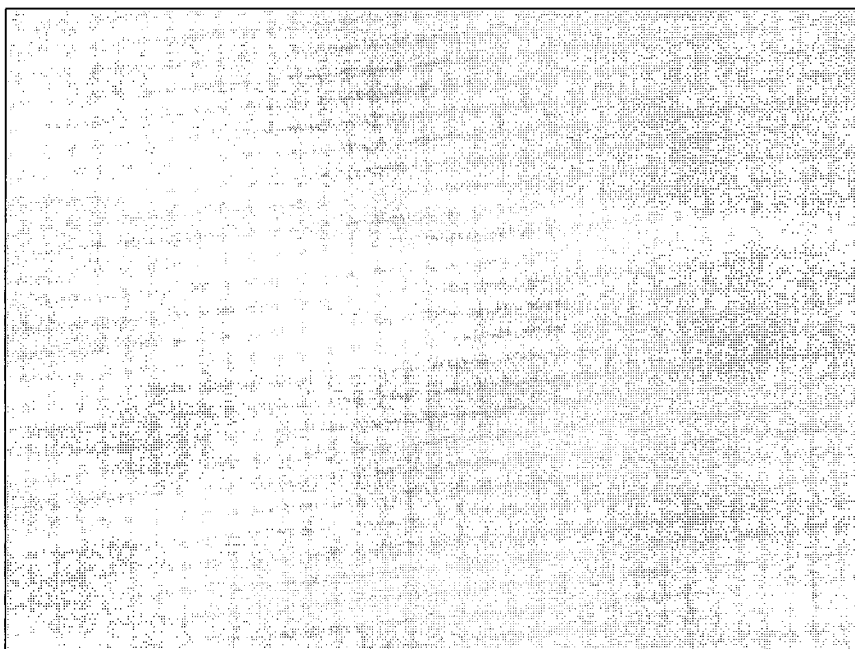
2009-008635

9 Comprobante de pago No. 11-68293 // 11-72746 // 11- 75794

Fecha 14 de julio de 2011 // 28 de julio de 2011.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.)

KANNO, Osamu

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

2.)

NAKAJIMA, Katsuyoshi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

3.)

AOKI, Kazumasa

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

4.)

TANAKA, Ryoichi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

5.)

HIRANO, Shimpei

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

6.)

OIZUMI, Kiyoshi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

7.)

ASANO, Daigo

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068293

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LENDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	571.000.00	571.000.00
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		\$571.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102287- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 15:02:50 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

P3061

3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3, 4, 5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Comutador: (571) 5670000 Fax: (571) 5870204 Línea: 010000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072746

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:47:13

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	432287623	28/07/2011	40.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				<u>\$27.000.00</u>
				=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102287- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 15:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

4

Sede Centro: Carrera 10 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5370234 Línea: 016000-910135 Call Center: (571) 6513240

Julio 28 de 2011 - 16:47:40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0075794

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 09:51:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	40297	02/06/2009		540.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VL. UNITARIO	VL. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	540.000.00	540.000.00
				\$540.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-102287- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 15:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

S

Sede Central: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5070000 Fax: (571) 5076204 Líneas: 015000-010165 Call Center: (571) 6513210

Agosto 8 de 2011 - 09:51:33

COLOMBIA

Carrera 11 N° 26-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name: _____

title: _____

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of

Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) To register domain names before the competent entity.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) To ratify or not the officious agency.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Tokyo

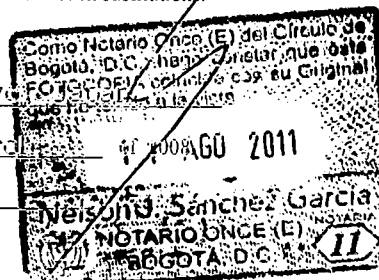
on this 31 day of March 2008 AGO 2011

Firma / signature: _____

Name: _____

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

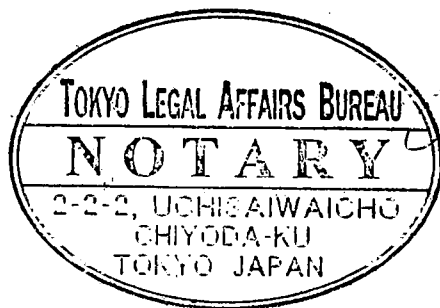


NOTARIAL CERTIFICATE

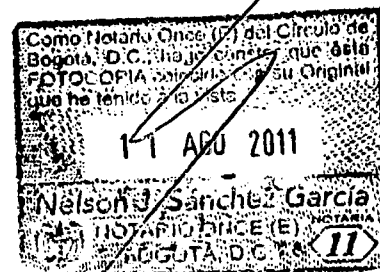
Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008

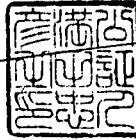


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認 証

囑託人第一三共株式会社取締役常務執行役員平孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠房

TADAHIKO MITSUDA

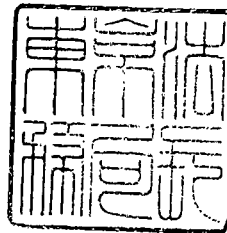


証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 3 月 31 日

東京法務局長 五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

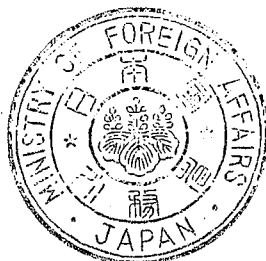
6. MAR 31 2008

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 03-119 001770

9. Seal/stamp:

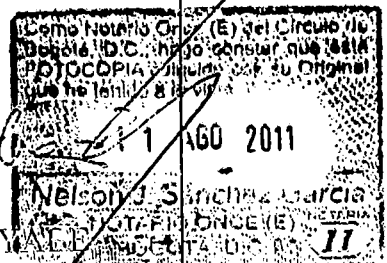
10. Signature



K. Garcia

Hazutoyo OYAMA

For the Minister for Foreign Affairs



8

26
2

P. 1089 N. 26²⁰

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO
POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y
EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL
CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1
NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS
DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ-**

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento
es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta
Directiva y Director Ejecutivo de **Daiichi Sankyo Company Limited**, una sociedad
constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad
para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

Fecha: 31 de marzo de 2008.

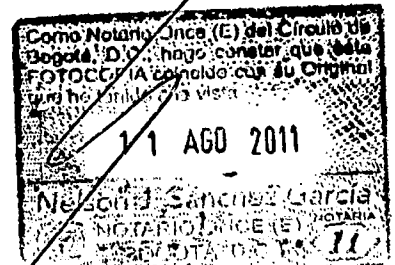
FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO

[Handwritten signature]



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 31 DE MARZO DE 2008

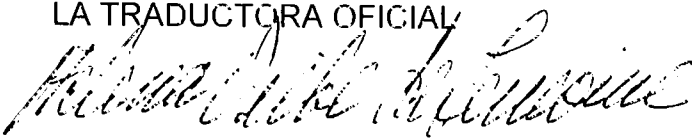
7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8. BAJO EL NO.: 001770

9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

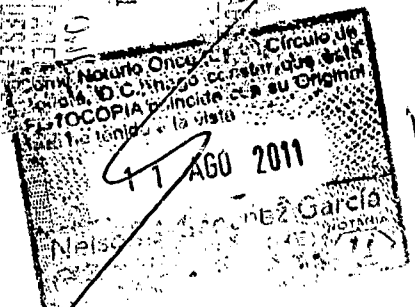
LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE

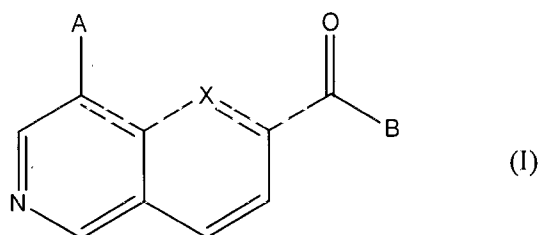
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
LEGATARIO
EUGOTIA D.C.

961944
HELENA URIBE DE LEMOINE
UNA FIRMADA DE
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES DE



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un novedoso compuesto de bajo peso molecular que tiene efecto promotor de formación de hueso. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula
5 general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



10

en donde los sustituyentes se definen como sigue: A es un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o similar; B es un grupo amino o similar; y X representa N o similar.

11

COMPUESTO CICLICO QUE CONTIENE HETEROATOMOS**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un compuesto cíclico
5 que contiene heteroátomos o a una sal farmacológicamente
aceptable del mismo útil para la prevención o tratamiento de
enfermedades asociadas con metabolismo de hueso, por ejemplo,
osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo),
osteomalacia y enfermedad de Paget.

Antecedentes de la Invención

Generalmente en el metabolismo de hueso normal, la
resorción ósea por osteoclastos y osteogénesis por osteoblastos
son equilibradas, mientras se mantiene la homeostasis. Se
presume que las enfermedades asociadas con metabolismo de hueso
15 se desarrollan cuando se interrumpe el equilibrio entre resorción
ósea y osteogénesis. Estas enfermedades incluyen osteoporosis,
osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad
de Paget y similares. Particularmente, la osteoporosis se
desarrolla comúnmente en mujeres postmenopáusicas y en personas
20 de edad avanzada con síntomas acompañantes de dolor tales como
dolor de la espalda inferior, fractura de huesos, etc.
Particularmente, la fractura de huesos en personas de edad
avanzada es seria toda vez que lleva a debilidad generalizada y
demencia. Para estas enfermedades asociadas con metabolismo de
25 hueso, se han empleado terapias de reemplazo hormonal con
estrógeno y agentes terapéuticos tales como bisfotonatos y
calcitoninas, ambos de los cuales inhiben la actividad de
osteoclastos.

Sin embargo, aunque se reporta que muchos de estos
30 agentes terapéuticos tienen una acción inhibidora de la resorción 12

ósea, etc., ninguno de ellos aún ha mostrado claramente tener una acción promotora de osteogénesis. Particularmente, una capacidad osteogénica deteriorada debido a rotación ósea reducida se reporta que es la causa principal de osteoporosis senil (literatura no de patente 1) y de esta manera se considera que es efectivo un agente medicinal que promueva osteogénesis.

En vista de lo anterior, se demanda el desarrollo de un promotor de osteogénesis altamente efectivo clínicamente y administrable oralmente.

Recientemente, se reporta que derivados de benzotiepina que tienen una actividad inductora de fosfatasa alcalina (literaturas de patente 1 y 2), derivados de ácido N-quinolinilantranílico (literatura de patente 3), derivados de triazolopiridazina (literatura de patente 4) y derivados de tienopiridina (literatura de patente 5), son útiles para la promoción de osteogénesis y para el tratamiento de enfermedades asociadas con metabolismo de hueso. Sin embargo, su utilidad clínica sigue sin conocerse.

Lista de citas

Literatura de patente

Literatura de patente 1: patente de E.U.A. No. 6346521

Literatura de patente 2: patente de E.U.A. No. 6632807

Literatura de patente 3: patente japonesa abierta al público No. 9-188665

Literatura de patente 4: patente de E.U.A. No. 7173033

Literatura de patente 5: patente japonesa abierta al público No. 2007-131617

Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: New Eng. J. Med. 314, 1976

(1986).

13

Breve Descripción de la Invención

Problema técnico

Para reducir dolor y riesgo de fractura de hueso en enfermedades asociadas con metabolismo de hueso tales como osteoporosis, se tiene que incrementar la masa ósea y la resistencia del hueso. Como medios para incrementar la masa ósea y resistencia del hueso, se considera que es importante promover osteogénesis por osteoblastos toda vez que se considera que esto es definitivamente efectivo. En consecuencia, un objetivo de la presente invención es promover un compuesto de bajo peso molecular novedoso altamente seguro y oralmente administrable que exhiba acción promotora de osteogénesis.

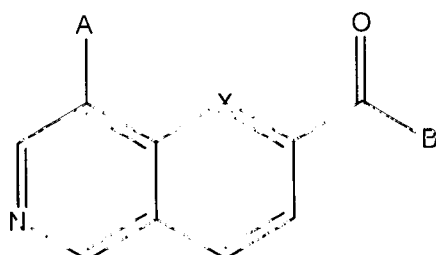
Solución al problema

Los presentes inventores llevaron a cabo un intenso estudio para desarrollar una medicación terapéutica con una acción promotora de osteogénesis. Como resultado, han encontrado un excelente compuesto de la presente invención que exhibe una potente acción promotora de osteogénesis y es potencialmente capaz de servir como un medicamento terapéutico para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con metabolismo de hueso, completando de esta manera la presente invención.

Es decir, la presente invención se describe de la siguiente manera.

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



(I)

14

en donde cada sustituyente se define como sigue:

A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros
5 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, y

el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un
grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo
azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un
grupo morfolino, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperazinilo,
10 un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo,
un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo
tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo
tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo, y un grupo
decahidroisoquinolinilo,

15 A1:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo
ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo
dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6 sustituido
25 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo cicloalquilo de C3-C6 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A2,

un grupo arilo de C6-C10 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A2,

30 un grupo ariloxi de C6-C10 sustituido opcionalmente con

grupos seleccionados de A2,

un grupo arilcarbonilo de C6-C10 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido
5 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

10 A2:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo
ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo
dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de
C1-C6,

15 un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C6 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con
20 grupos seleccionados de A3,

un grupo cicloalquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

25 un grupo cicloalcoxi de C3-C6 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

30 un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

16

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

A3:

10 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo
hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo
alcoxi de C1-C6, un grupo halogenoalcoxi de C1-C6, un grupo
alcoxicarbonilamino de C1-C6, un grupo heterociclilo de 3 a 10
miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo
15 carbamoilo, un grupo dialquylcarbamoilo de C1-C6 y un grupo
alquylsulfonilo de C1-C6,

B representa cualquier sustituyente seleccionado del
siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos
20 seleccionados de B1 y

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de B1,

B1:

un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo de
25 C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6
y

X representa -N= o -CH=.

Además, ejemplos preferidos de la presente invención
son los siguientes:

30 (2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable

17

del mismo de acuerdo con (1), en donde A es un grupo piperidinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, un grupo piperazinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1 o un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con grupos
5 seleccionados de A1.

(3) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2) en donde A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo
10 ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
15 grupos seleccionados de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxicarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos
25 seleccionados de A2,

un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

30 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido

opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

(4) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (3), en donde A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo heterocicliculfonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

- 5 (5) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (4), en donde A3 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de 10 C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-C3, un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclioxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

- 15 (6) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (5), en donde B es un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos alquilo de C1-C6.

20 (7) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (5), en donde B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.

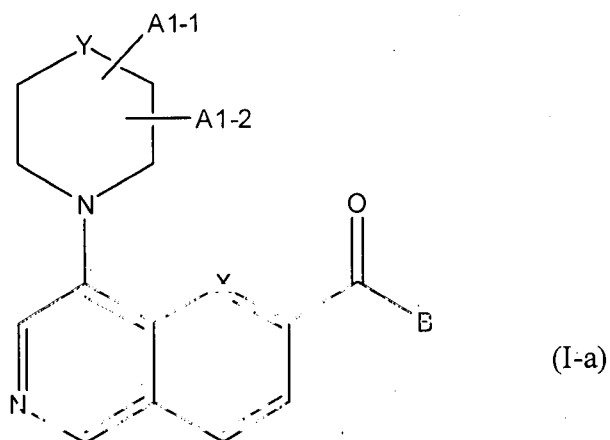
- 25 (8) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (7), en donde X es -N=.

(9) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (7), en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a):

[Fórmula química 2]

20

5



10 en donde cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I),

A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A1, y Y representa -CH-, -CH₂-, -NH-, -N-, o -O-.

15 (10) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9), en donde A1-2 es un átomo de hidrógeno.

(11) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9) o (10), en donde A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

20 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

25 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

30 un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con 21

grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

5 un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

10 un grupo heterocicliloxio de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

(12) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
15 del mismo de acuerdo con (9) o (10), en donde A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo alcóxicarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

25 un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

(13) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (12),
30 en donde A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

22

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,

5 un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

10 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

15 un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

20 un grupo heterocicliiloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterocicliilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

25 un grupo heterocicliilsulfonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

(14) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (12), en donde A2 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

30 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo carbamoiloxi sustituido

23

opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

10 un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

(15) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (14), en donde A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

15 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo,
20 un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

(16) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (14), en donde A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

25 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo y un grupo
30 metilsulfonilo.

24

(17) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (14), en donde A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo
5 heterocicliiloxi de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metoxi y un grupo difluorometoxi.

(18) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (16), en donde Y es -CH-, -CH₂-, -NH-, o -N-.

10 (19) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (9) o (10), en donde A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo fenilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi, un
15 grupo 2-(ciclopropilo)etoxi, un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi, un grupo tiazolo, un grupo 2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi, y un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxicarbonilo.
20

(20) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (19),
25 en donde B es un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos alquilo de C1-C6.

(21) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (19), en donde B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo
30 etilamino.

25

(22) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (9) a (21), en donde X es -N=.

(23) Un compuesto seleccionado del siguiente grupo de
5 compuestos o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-mofolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-

10 carboxamida,

8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-

carboxamida,

8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-

il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

15 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-

iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-

naftiridin-2-carboxamida,

8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-

20 naftiridin-2-carboxamida,

8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-

2-carboxamida,

8-(4-{2-[metil]metilsulfonil)amino}etoxi)piperidin-1-

il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

25 8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-

carboxamida,

8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-

1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-

30 iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

26

8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi)piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi)piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

5 8-(4-[2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-etil-8-{4-[2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-piperidin-1-il-isoquinolin-6-carboxamida,

10 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida,

4-morfolin-4-ilisoquinolin-6-carboxamida,

4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-

15 carboxamida,

4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolin-6-

carboxamida,

4-(4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida,

20 4-(4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida,

trans-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etxi)piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida, y

4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-

25 carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.

(24) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera seleccionado de (1) a (23) como un ingrediente activo.

30 (25) La composición farmacéutica de acuerdo con (24),

27

en donde la composición farmacéutica se usa para promover osteogénesis.

(26) La composición farmacéutica de acuerdo con (24), en donde la composición farmacéutica se usa para mejorar
5 metabolismo de hueso.

(27) La composición farmacéutica de acuerdo con (24), en donde la composición farmacéutica se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con metabolismo de hueso.

(28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27),
10 en donde la enfermedad asociada con metabolismo de hueso es osteoporosis.

(29) Un método para mejorar el metabolismo de hueso, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.

15 (30) Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con metabolismo de hueso, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.

(31) Un método para prevenir o tratar osteoporosis, que
20 comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con (24) a un mamífero.

Efectos adecuados de la invención

El compuesto de la presente invención es altamente seguro y exhibe disposición favorable. También, tiene una
25 excelente acción promotora de osteogénesis, y de esta manera es útil para la prevención o tratamiento de enfermedad ósea metabólica asociada con capacidad osteogénica reducida en relación a la capacidad de resorción ósea. Ejemplos de esta enfermedad de hueso metabólica incluyen osteoporosis, osteítis,
30 osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y además,

enfermedad de Paget, que afecta parámetros sistémicos de metabolismo de hueso. Particularmente, el compuesto de la presente invención es útil para osteoporosis senil asociada con capacidad osteogénica deteriorada. Además, se anticipa la
 5 aplicación del promotor de osteogénesis de la presente invención en el campo de ortopedia para la promoción de la sanación de fractura de hueso, un defecto de hueso y enfermedades óseas tales como osteoartritis así como en el campo de odontología para el tratamiento de enfermedad periodontal, estabilización de raíces
 10 dentales artificiales, etc.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se describirá en detalle a continuación en este documento.

Se explicarán los sustituyentes en la fórmula general
 15 (I) mencionada arriba.

A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, y

el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo
 20 acetidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo
 25 tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo, y un grupo decahidroisoquinolinilo.

De preferencia, A es un grupo piperidinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, un grupo piperazinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de
 30 A1, o un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con grupos

seleccionados de A1.

A1 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo
5 dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido
10 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo cicloalquilo de C3-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

15 un grupo arilo de C6-C10 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo ariloxi de C6-C10 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo arilcarbonilo de C6-C10 sustituido
20 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterocicliloxio de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

25 un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

De preferencia, A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo
30 ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

5 un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

10 un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

15 un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

Muy preferiblemente, A1 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

25 un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

30 un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos

seleccionados de A2,

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

5 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

A2 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

10 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoiloxi, un grupo dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

15 un grupo alquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo cicloalquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

20 un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo cicloalcoxi de C3-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

25 un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo heterocicliculfonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

5 De preferencia, A2 es el siguiente grupo de
sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo
ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo
dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo
10 dimetilaminosulfonilo,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A3,

15 un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

20 un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

25 un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

33

un grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo heterocicliculfonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

5 Muy preferiblemente, A2 se selecciona del siguiente
grupo de sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo
dimetilaminosulfonilo,

10 un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente
con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

15 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3, y

20 un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con
grupos seleccionados de A3.

A3 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo
hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo
alcoxi de C1-C6, un grupo halogenoalcoxi de C1-C6, un grupo
25 alcóxicarbonilamino de C1-C6, un grupo heterociclico de 3 a 10
miembros, un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros, un grupo
carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo de C1-C6, y un grupo
alquilsulfonilo de C1-C6.

30 Preferiblemente, A3 es el siguiente grupo de
sustituyentes:

34

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo
 5 heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, y un grupo metilsulfonilo.

Muy preferiblemente, A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metilo y un grupo difluorometoxi.

B representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de B1 y

15 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de B1.

Preferiblemente, B es un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de B1.

Muy preferiblemente, B es un grupo amino, un grupo
 20 metilamino o un grupo etilamino.

B1 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6.

25 De preferencia, B1 es un grupo alquilo de C1-C6.

Los sustituyentes en la fórmula general (Ia) mencionada arriba se explicarán.

En la fórmula, cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I).

30 A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un

35

átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de A1.

De preferencia, A1-2 es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

5 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

10 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,

15 un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

25 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

30 Muy preferiblemente, A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

36

un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido
5 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

De manera particular y muy preferible, A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo fenilo, un grupo metoxi, un grupo
15 metoximetilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi, un grupo 2-(ciclopropiloxi)etoxi, un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-[(3S)-
20 tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi, un grupo tiazolo, un grupo 2-[(4-metiltetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi, y un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxycarbonilo.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I) que tiene
25 cada sustituyente como el especificado abajo es preferible:

A es un grupo piperidinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, un grupo piperazinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, o un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de

30 A1,

37

A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo,

5 un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

10 un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

15 un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterocicliloxio de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

25 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

30 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo

dimetilaminosulfonilo,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

10 un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

15 un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

20 un grupo heterocicliiloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterocicliilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

25 un grupo heterocicliilsulfonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo

heterociclicloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, y un grupo metilsulfonilo,

B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo
5 etilamino, y

X es $-N=$.

Se prefiere un compuesto que tiene la fórmula general (Ia) que tiene cada sustituyente como el especificado a continuación:

10 A1-2 es un átomo de hidrógeno,

A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
15 grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxicarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

20 un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

un grupo heterociclico de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

A2 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de
25 sustituyentes:

un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente

40

con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

10 A3 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxio de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metoxi y un grupo difluorometoxi,

15 Y es -CH-, -CH₂-, -NH- o -N-,

B es un grupo amino, un grupo metilamino, o un grupo etilamino, y

X es -N=.

20 Como el compuesto que tiene la fórmula general (I), se prefieren particularmente aquellos demostrados en los ejemplos.

Particularmente, son más preferibles los siguientes compuestos.

8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-morfólin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

25 8-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

30 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-
41

- il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-
 iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-
 5 naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-
 naftiridin-2-carboxamida,
 8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-
 2-carboxamida,
 10 8-(4-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi}piperidin-2-
 il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-
 carboxamida,
 8-(4-{2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-
 15 1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-
 iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-(4-{2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-
 1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 20 N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-
 iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 8-{4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-
 il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahidrofuran-3-
 25 ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-piperidin-1-il-isoquinolin-6-carboxamida,
 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida,
 4-morfolin-4-ilisoquinolin-6-carboxamida,
 4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-
 30 carboxamida,

42

4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida,

5 4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida,

4-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida,

10 trans-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida, y

4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.

15 La frase "sustituido opcionalmente con" se refiere de preferencia ya sea a que es no sustituido o a que es sustituido con uno a tres sustituyentes.

El "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo hexahidrofuro[3.2.b]furanilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo tetrahydroisoquinolino o un grupo decahydroisoquinolinilo.

25 El "grupo heterocicliloxido de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros mencionado arriba al cual se une un átomo de oxígeno, y se refiere a un grupo azetidíniloxido, un grupo pirrolidiniloxido, un grupo piperidiniloxido, un grupo morfoliniloxido, un grupo piperaziniloxido, un grupo azepaniloxido, un grupo 1,4-diazepaniloxido, un grupo pirroliloxido, un grupo tiazoliloxido, un grupo piridiloxido, un grupo u3

tetrahidropiridiloxi, un grupo tetrahidropiranoloxi, un grupo tetrahidrofuraniloxi, un grupo tetrahidroisoquinoliniloxi, o un grupo decahidroisoquinoliniloxi.

El "grupo heterociclicarbonilo de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclico de 3 a 10 miembros mencionado arriba al cual se le une un grupo carbonilo, y se refiere a un grupo azetidilcarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo piperidinilcarbonilo, un grupo morfolinilcarbonilo, un grupo piperazinilcarbonilo, un grupo 1,4-dioxanilcarbonilo, un grupo azepanilcarbonilo, un grupo 1,4-diazepanilcarbonilo, un grupo pirrolilcarbonilo, un grupo tiazolilcarbonilo, un grupo piridilcarbonilo, un grupo tetrahidropiridilcarbonilo, un grupo tetrahidropiranilcarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilcarbonilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilcarbonilo, o un grupo decahidroisoquinolinilcarbonilo.

El "grupo heterocicliculfonilo de 3 a 10 miembros" es el grupo heterociclico de 3 a 10 miembros mencionado arriba al cual se le une un grupo sulfonilo, y se refiere a un grupo azetidilsulfonilo, un grupo pirrolidilsulfonilo, un grupo piperidilsulfonilo, un grupo morfodilsulfonilo, un grupo piperazilsulfonilo, un grupo azepansulfonilo, un grupo 1,4-diazepansulfonilo, un grupo pirrolilsulfonilo, un grupo tiazolsulfonilo, un grupo piridilsulfonilo, un grupo tetrahidropiridilsulfonilo, un grupo tetrahidropiranilsulfonilo, un grupo tetrahidrofuranilsulfonilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilsulfonilo, o un grupo decahidroisoquinolinilsulfonilo.

El "grupo alquilo de C1-C6" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbono de 1 a 6, y es de preferencia un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un

grupo isopropilo o un grupo t-butilo.

El "grupo alcoxi de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un átomo de oxígeno, y es de preferencia un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un
5 grupo isopropoxi o un grupo t-butoxi.

El "grupo alcoxicarbonilo de C1-C6" es el grupo alcoxi de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo carbonilo, y es de preferencia un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo
10 isopropoxicarbonilo o un grupo t-butoxicarbonilo.

El "grupo alquilcarbonilo de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo carbonilo, y es de preferencia un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo o un grupo
15 butilcarbonilo.

El "grupo alquilsulfonilo de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo sulfonilo, y es de preferencia un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo
20 isopropilsulfonilo o un grupo butilsulfonilo, de los cuales se prefiere más un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo.

El "grupo hidroxialquilo de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo hidroxilo, y es de preferencia un grupo hidroximetilo, un grupo
25 hidroxietilo, y un grupo hidroxipropilo, de los cuales se prefieren más un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

El "grupo cicloalquilo de C3-C6" es un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbono de 3 a 6, y es de preferencia un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo
30 ciclopentilo o un grupo ciclohexilo. 25

El grupo "grupo cicloalcoxi de C3-C6" es el grupo cicloalquilo de C3-C6 mencionado arriba al cual se le une un átomo de oxígeno, y es de preferencia un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi o un grupo
5 ciclohexiloxi.

El "grupo arilo de C6-C10" es un grupo fenilo, un grupo indenilo y un grupo naftilo, de los cuales se prefiere un grupo fenilo.

El "grupo ariloxi de C6-C10" es el grupo arilo de C6-
10 C10 mencionado arriba al cual se le une un átomo de oxígeno, y es un grupo fenoxi, un grupo indeniloxi y un grupo naftiloxi, de los cuales se prefiere el grupo fenoxi.

El "grupo arilcarbonilo de C6-C10" es el grupo arilo de C6-C10 mencionado arriba al cual se le une un grupo carbonilo, y
15 es un grupo benzoilo, un grupo indenilcarbonilo y un grupo naftilcarbonilo, de los cuales se prefiere un grupo benzoilo.

El "grupo dialquilcarbamoilo de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo carbamoilo, y es de preferencia un grupo dimetilcarbamoilo, un
20 grupo dietilcarbamoilo o un grupo etilmetilcarbamoilo.

El "grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6" es el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo aminosulfonilo, y es de preferencia un grupo dimetilaminosulfonilo.

El "grupo alcoxycarbonilamino de C1-C6" es el grupo alcoxi de C1-C6 mencionado arriba al cual se le une un grupo carbonilamida, y es de preferencia un grupo t-butoxicarbonilamino.
25

El "grupo alquilamino de C1-C6" es un grupo amino al cual uno de los grupos alquilo de C1-C6 mencionados arriba le es
30

ub

unido, y es de preferencia un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino o un grupo butilamino.

El "grupo halogenoalquilo de C1-C6" es el grupo alquilo
 5 de C1-C6 mencionado arriba que es sustituido con átomos de
 halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo,
 un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo
 fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un
 grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo
 10 trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo,
 un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo
 difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo
 fluorohexilo, un grupo difluorohehexilo, un grupo trifluorohehexilo,
 un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo
 15 nonafluorobutilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo,
 un grupo triclorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo
 dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un
 grupo dicloropropilo y un grupo tricloropropilo.

El "grupo halogenoalcoxi de C1-C6" es el grupo alcoxi
 20 de C1-C6 mencionado arriba que es sustituido con átomos de
 halógeno. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometoxi,
 un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo
 fluoroetoxi, un grupo difluoroetoxi, un grupo trifluoroetoxi, un
 grupo fluoropropoxi, un grupo difluoropropoxi, un grupo
 25 trifluoropropoxi, un grupo fluorobutoxi, un grupo difluorobutoxi,
 un grupo trifluorobutoxi, un grupo fluoropentiloxi, un grupo
 difluoropentiloxi, un grupo trifluoropentiloxi, un grupo
 fluorohehexiloxi, un grupo difluorohehexiloxi, un grupo
 trifluorohehexiloxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo
 30 hexafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo

47

clorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo cloroetoxi, un grupo dicloroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo cloropropoxi, un grupo dicloropropoxi, o un grupo tricloropropoxi.

- 5 El "átomo de halógeno" puede ser, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, de los cuales se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro.

- 10 El término "tratamiento" se refiere a curar o mejorar enfermedades o síntomas, o suprimir síntomas.

- La "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que puede usarse como una medicina (por ejemplo, las listadas en J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)). El compuesto de la presente invención que tiene un grupo ácido o un grupo básico puede obtenerse como una sal básica o una sal ácida a través de reacción con una base o un ácido, respectivamente; por lo tanto, esta sal se conoce como la "sal farmacológicamente aceptable del mismo".

- Ejemplos preferibles de una "sal básica" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen una sal de metal alcalino tal como una sal sodio, una sal potasio y una sal litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal magnesio y una sal calcio; una sal básica orgánica tal como una sal N-metilmorfolina, una sal trietilamina, una sal tributilamina, una sal diisopropiletilamina, una sal dicitclohexilamina, una sal N-metilpiperidina, una sal piridina, una sal 4-pirrolidinopiridina y una sal picolina; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido

aspártico, de las cuales es preferible una sal de metal alcalino.

Ejemplos preferibles de una "sal ácida" farmacológicamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen un hidrohaluro tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, una sal de ácido inorgánico tal como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico tal como alcansulfonato inferior tal como metansulfonato, trifluorometansulfonato y etansulfonato, arilsulfonato tal como bencensulfonato y p-toluensulfonato, una sal de ácido orgánico tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las cuales se prefiere más un hidrohaluro.

El compuesto de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede absorber agua, contener agua higroscópica o formar un hidrato, cuando se deje en la atmósfera o se someta a recristalización. La presente invención abarca también compuestos en éstas varias formas de hidratos, solvatos y polimorfos de cristal.

El compuesto de la presente invención, una sal del mismo, o un solvato del mismo puede estar presente como varios isómeros tales como isómeros geométricos incluyendo la forma *cis*, una forma *trans*, etc., tautómeros o enantiómeros tales como una forma D y una forma L, dependiendo del tipo y combinación de sustituyentes. A menos que se restrinja específicamente lo contrario, el compuesto de la presente invención abarca todos estos isómeros y estereoisómeros, y una mezcla que contenga estos isómeros y estereoisómeros en cualquier relación. Una mezcla de

49

estos isómeros puede ser separada por medios de separación públicamente conocidos.

El compuesto de la presente invención abarca también un compuesto marcado, en particular el compuesto de la presente
5 invención en el cual uno o más átomos son sustituidos con isótopos radioactivos o no radioactivos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C y ^{35}S).

Además, la presente invención abarca también los llamados profármacos farmacológicamente aceptables del compuesto
10 de la presente invención. Un profármaco farmacológicamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede ser convertido en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares del compuesto de la invención mediante hidrólisis o bajo condiciones fisiológicas. Ejemplos de un grupo
15 que forma este profármaco incluyendo los descritos en Prog. Med., vol. 5, páginas 2157 a 2161, 1985; Iyakuhin no kaihatu (traducción literal: desarrollo de producto farmacéutico) (Hirokawa Shoten Ltd.) vol. 7, Bunshi Sekkei (traducción literal: diseño molecular páginas 163 a 198; Advanced Drug Delivery
20 Reviews (1996) 19(2): 115 a 130, etc. Más específicamente, ejemplos del profármaco del compuesto de la presente invención que tiene un grupo amino incluyen el compuesto en el cual el grupo amino es acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, el compuesto en el cual el grupo amino es convertido en
25 eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo y ter-butilo). Asimismo, más específicamente, ejemplos del profármaco del compuesto de la presente invención que tiene un grupo hidroxilo incluyen el
30 compuesto en el cual el grupo hidroxilo es acilado, alquilado,

fosforilado o borado (por ejemplo, el compuesto en el cual el grupo hidroxilo es convertido en acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo y dimetilaminometilcarbonilo). También, más específicamente, ejemplos del profármaco del compuesto de la presente invención que tiene un grupo carboxilo incluyen el compuesto en el cual el grupo carboxilo es esterificado o amidado (por ejemplo, el compuesto en el cual el grupo carboxilo es etil-esterificado, fenil-esterificado, carboximetil-esterificado, dimetilaminometil-esterificado, pivailoximetil-esterificado, etoxycarboniloxietil-esterificado, amidado o metilamidado).

Método de producción

El compuesto de la presente invención puede producirse al aplicar varios métodos de producción públicamente conocidos, mientras se saca ventaja de las características con base en la estructura básica del compuesto o el tipo del sustituyente. Ejemplos del método públicamente conocido incluyen métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", segunda edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, y "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

Después de la producción del compuesto de la presente invención, dependiendo del tipo del grupo funcional, puede ser efectivo, desde el punto de vista de técnica de producción, proteger el grupo funcional de una materia prima o compuesto intermedio con un grupo protector adecuado o reemplazar el grupo funcional por un grupo fácilmente convertible por adelantado.

Ejemplos del grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y ejemplos del grupo protector de los mismos incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)" escrito por

T.W. Greene y P.G. Wuts. Estos grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con sus condiciones de reacción. De acuerdo con estos métodos, un compuesto deseado puede obtenerse al introducir el sustituyente y llevar a cabo la
5 reacción, y luego retirar un grupo protector o convertir el sustituyente en un grupo deseado, según se requiera.

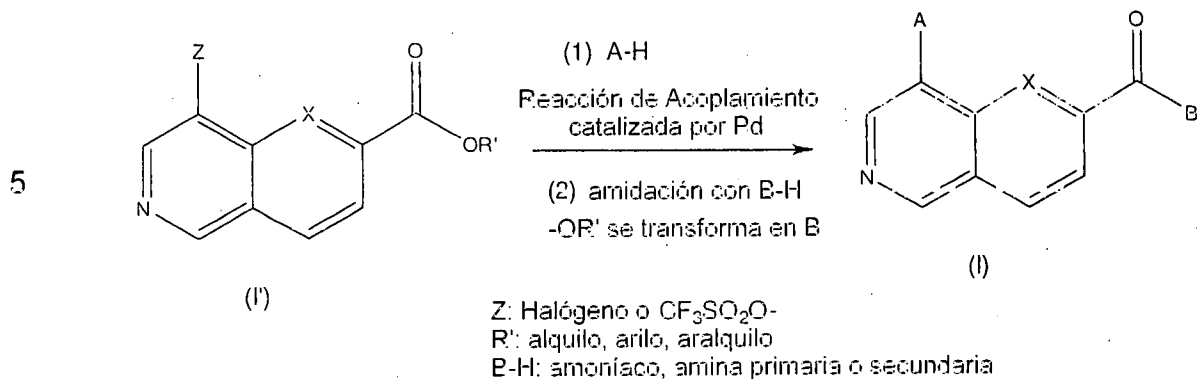
Además, un profármaco del compuesto de la presente invención puede producirse al, de manera similar a los grupos protectores mencionados arriba, introducir un grupo específico en
10 una materia prima o compuesto intermedio, o llevar a cabo las reacciones usando el compuesto de la presente invención producido. La reacción se puede llevar a cabo al aplicar un método conocido públicamente por los expertos en la técnica tal como métodos llevados a cabo normalmente, por ejemplo,
15 esterificación, amidación, deshidratación e hidrogenación.

Abajo en la presente, se describirá el método de producción del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el método de producción no está limitado a los métodos descritos debajo de ninguna manera.

20 Una perspectiva general del método de producción del compuesto de la presente invención se muestra a continuación. Es decir, el compuesto de la presente invención (I) puede producirse, usando un compuesto (I') como una materia prima, mediante un método que incluya etapas principales de (1)
25 introducir un grupo heterociclilo "A" en presencia de catalizadores de paladio y (2) llevar a cabo una reacción de amidación usando B-H.

52

[Fórmula química 3]

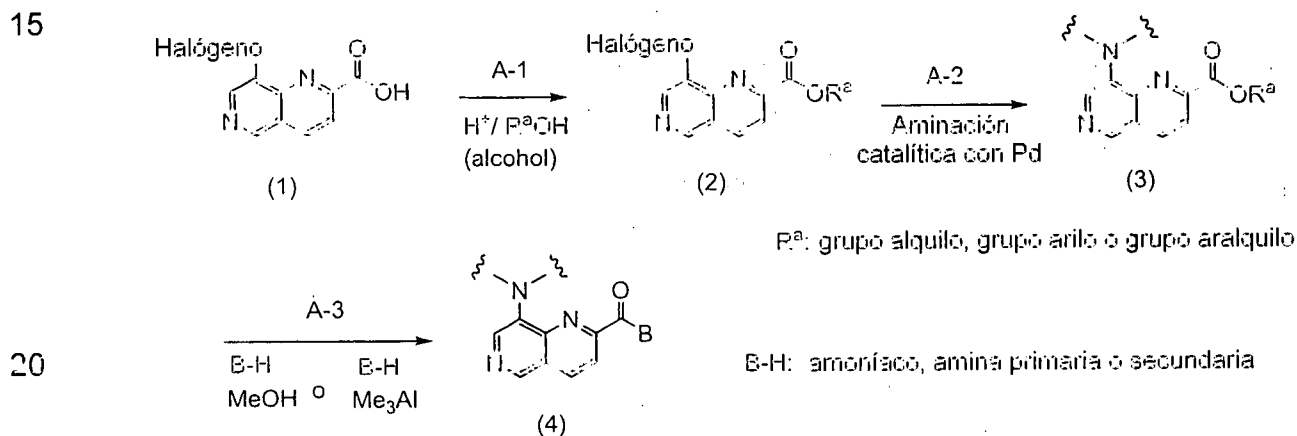


Además, el método de producción en el cual el grupo heterociclilo "A" contiene un átomo de nitrógeno como un heteroátomo se describirá en detalle a continuación.

[Fórmula química 4]

Método Sintético para obtener Derivados de Naftiridina

Método A



El método de producción A es un método para producir un compuesto de naftiridina (4) de la presente invención, incluyendo las siguientes etapas:

A-1: convertir un compuesto (1) en un compuesto (2) mediante una reacción de esterificación de un grupo carboxilo usando un catalizador ácido y similares en un solvente de alcohol,

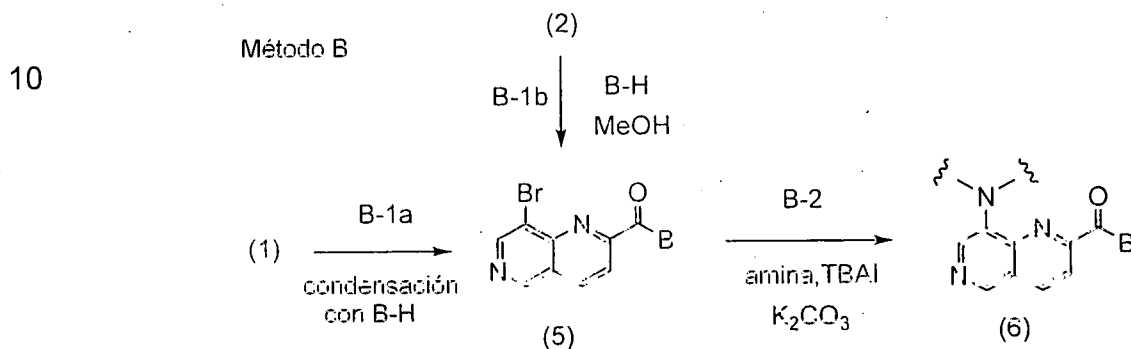
A-2: hacer reaccionar un compuesto de amina cíclica con el compuesto (2) en presencia de un catalizador de paladio para

reemplazar el grupo halógeno del anillo de naftiridina del compuesto (2) por un grupo amino cíclico para producir un compuesto (3), y

A-3: llevar a cabo una reacción de amidación entre el grupo éster del compuesto (3) y una amina para producir el compuesto (4), el compuesto de la presente invención.

[Fórmula química 5]

Método Sintético para obtener Derivados de Naftiridina



15 El método de producción B es un método para producir un compuesto de naftiridina (6) de la presente invención, incluyendo las siguientes etapas:

B-1a o B-1b: producir un compuesto de amida (5), y

20 B-2: llevar a cabo una reacción de acoplamiento entre un compuesto de amina cíclica y el compuesto de amida (5) en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como yoduro de tetrabutilamonio y una base tal como carbonato de potasio para producir el compuesto de naftiridina (6), el compuesto de la presente invención,

25 B-1a es una etapa de condensar el compuesto (1) con la amina para producir el compuesto de la amida (5).

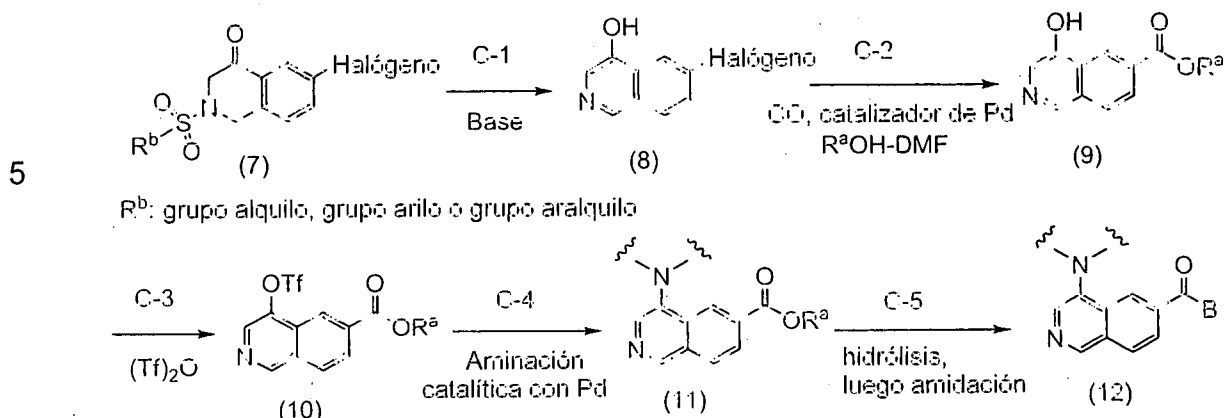
B-1b es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (2) con una amina para reemplazar el grupo éster por un grupo amida para producir el compuesto de amida (5).

30 [Fórmula química 6]

54

Método Sintético para obtener Derivados de Isoquinolina

Método C



10 El método de producción C es un método para producir un compuesto de isoquinolina (12) del compuesto de la presente invención, incluyendo las siguientes etapas:

C-1: tratar un compuesto (7) con una base para convertirlo en un compuesto (8),

15 C-2: hacer reaccionar monóxido de carbono y un alcohol con el compuesto (8) en presencia de un catalizador de paladio para producir un compuesto de éster (9),

C-3: trifluorometansulfonilar el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (9) para producir un compuesto (10),

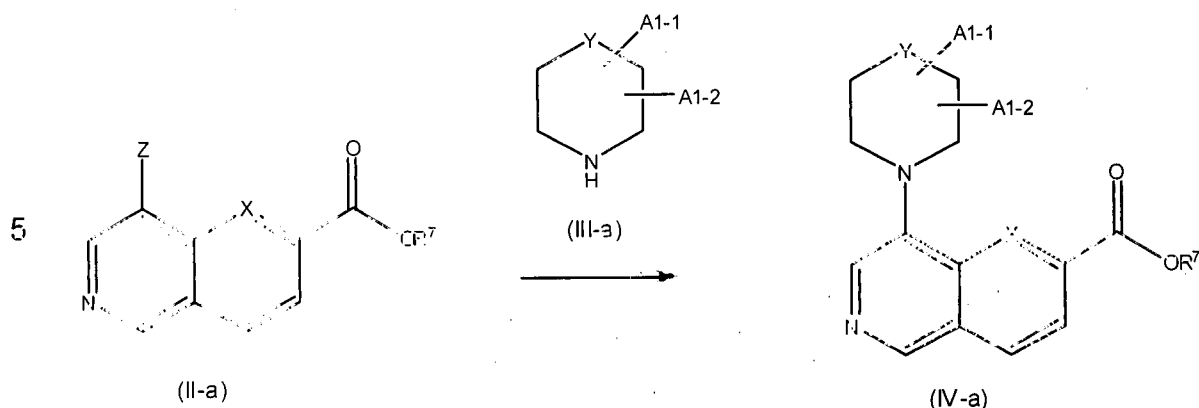
20 C-4: de manera similar a A-2, llevar a cabo una reacción en el compuesto (10) en presencia de un catalizador de paladio para producir un compuesto (11), y

25 C-5: hidrolizar el grupo éster del compuesto (11) para generar un grupo carboxilo, y llevar a cabo una reacción de condensación entre una amina y el grupo carboxilo para producir el compuesto isoquinolina (12), el compuesto de la presente invención.

30 La reacción de acoplamiento llevada a cabo en presencia de un catalizador de paladio en las etapas A-2 y C-4 se explican a continuación.

SS

[Fórmula química 7]



en donde A1-1, A1-2, B, X y Y se refieren a los mismos
 10 grupo que los descritos arriba. R⁷ se refiere a un átomo de
 hidrógeno o a un grupo protector de un grupo carboxilo. Z se
 refiere a un grupo que puede servir como un grupo saliente
 durante la reacción de acoplamiento.

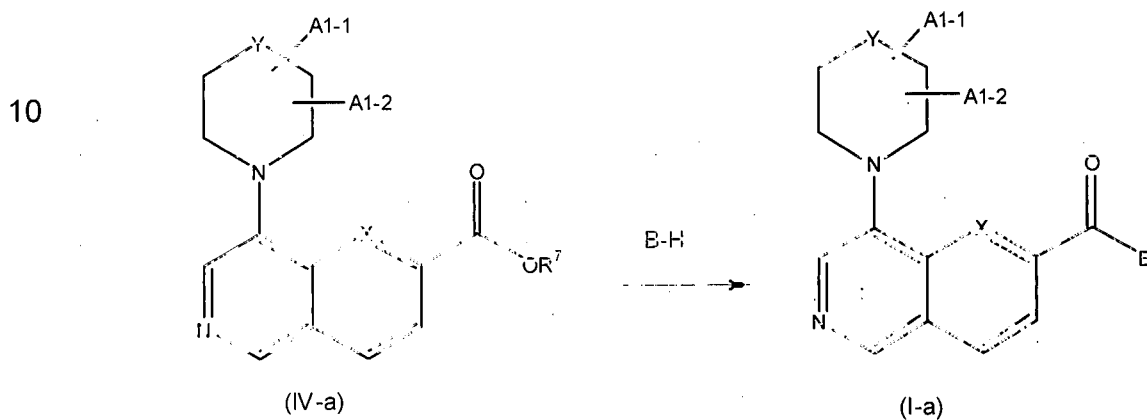
Un compuesto disponible comercialmente o un compuesto
 15 producido de acuerdo con el método descrito en la literatura (por
 ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 42, 16, 1999, 3023 a
 3025, Journal of Medicinal Chemistry, 40, 18, 1997, 2910 a 2921,
 Bioorg. Med. Chem. 11 (2003) 1451 a 1464, y Tetrahedron, 61
 (2005) 8282 a 8287) se usa como un compuesto que tiene la fórmula
 ,20 general (II-a). Un compuesto disponible comercialmente o un
 compuesto producido de acuerdo con un método públicamente
 conocido puede usarse como un compuesto que tenga la fórmula
 general (III-a).

Un compuesto que tenga la fórmula general (IV-a) puede
 25 producirse a través de una reacción de acoplamiento entre el
 compuesto que tenga la fórmula general (II-a) y el compuesto que
 tenga la fórmula general (III-a). Esta reacción de acoplamiento
 se lleva a cabo mientras se calienta en presencia de un
 catalizador de paladio, un ligando, una base y un solvente. Esta
 30 reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con

los métodos descritos en, por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, 71, 10, 2006, 3816 a 3821, Chemistry A European Journal, 12, 19, 2006, 5142 a 5148, Organic Letters, 5, 6, 2003, 815 a 818, y Journal of Organic Chemistry, 73, 4, 2008, 1429 a 1434.

La reacción de amidación en las etapas A-3, B-1a, B-1b y C-5 se explican a continuación.

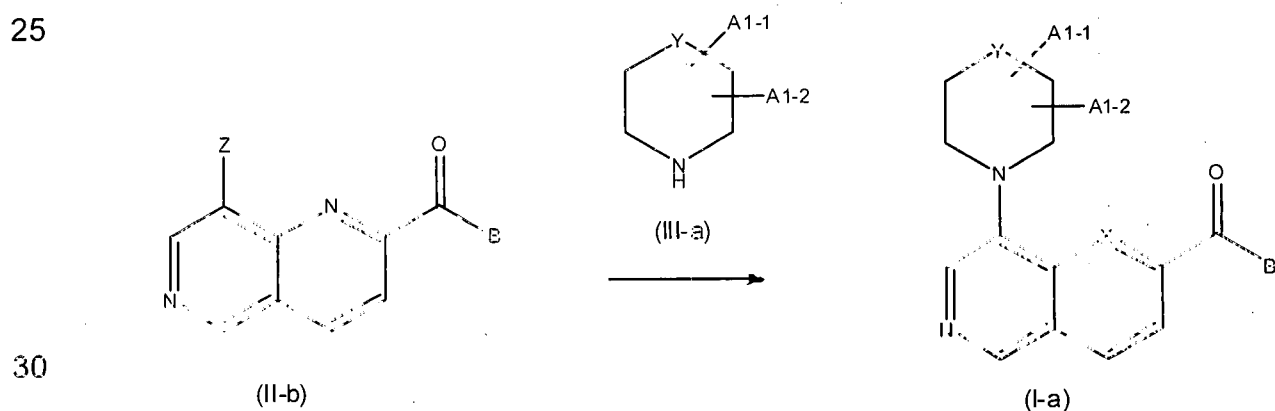
[Fórmula química 8]



15 La reacción de amidación se lleva a cabo usando un compuesto que tiene la fórmula general (IV-a) y B-H. Esta reacción de amidación se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, Chem. Rev., 1948, 45, 203, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888, Org. Biol. Chem., 1962, 34, 4457, 20 J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875, y J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090.

La reacción de acoplamiento en la etapa B-2 se explicará a continuación.

[Fórmula química 9]



en donde A1-1, A1-2, B, X, Y y Z se refieren a los mismos grupos que los descritos arriba.

Un compuesto disponible comercialmente o un compuesto
5 producido de acuerdo con los métodos descritos en la literatura se usa como un compuesto que tiene la fórmula general (II-b). Un compuesto disponible comercialmente o un compuesto producido de acuerdo con un método públicamente conocido puede usarse como un compuesto que tenga la fórmula general (III-a).

10 Un compuesto que tenga la fórmula general (I-a) puede producirse a través de una reacción de acoplamiento entre el compuesto que tenga la fórmula general (II-b) y el compuesto que tenga la fórmula general (III-a). Esta reacción de acoplamiento se lleva a cabo mientras se calienta en presencia de una base,
15 una sal de amonio cuaternario y un solvente, o en la ausencia de un solvente. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 48, 7, 2005, 2388 a 2406.

El compuesto de la presente invención producido
20 mediante el método mencionado arriba puede ser aislado y purificado por un método públicamente conocido, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccional y recristalización.

Asimismo, en caso de que el compuesto que tenga la
25 fórmula general (I) de la presente invención o un intermediario de producción del mismo contenga carbono asimétrico, existen enantiómeros. Cada uno de estos enantiómeros puede ser aislado y purificado mediante un método estándar tal como cristalización fraccional (fraccionado de sal) en el cual un enantiómero sea
30 recristalizado con una sal adecuada, y cromatografía en columna.

Ejemplos de literatura de referencia para un método de separar un enantiómero de racematos incluyen J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc".

5 El compuesto de la presente invención es altamente seguro y exhibe disposición favorable, y también, tiene una excelente acción promotora de osteogénesis. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención se puede usar para la prevención o tratamiento (particularmente tratamiento) de
10 enfermedades asociadas con metabolismo de hueso tales como osteoporosis, enfermedad de hueso de Paget y osteoartritis, y de esta manera es útil.

Cuando se administre el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un
15 mamífero (particularmente un humano), puede administrarse sistémicamente o localmente mediante la ruta oral o parenteral.

La forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona dependiendo del método de administración, y puede producirse mediante métodos de
20 preparación empleados normalmente para varios tipos de formulaciones.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica oral incluyen una tableta, una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula, una medicina líquida, una suspensión, una
25 emulsión, un jarabe y un elixir. Las medicinas en estas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos estándares, usando cualquier agente seleccionado adecuadamente según se requiera de entre aquellos empleados normalmente como aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un
30 lubricante, un agente de hinchamiento, un auxiliar de

hinchamiento, un agente de recubrimiento, un plastificante, un estabilizador, un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un auxiliar de solubilización, un agente de suspensión, un emulsionante, un edulcorante, un conservador, un regulador de pH,
 5 un diluyente y un humectante.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica parenteral incluyen una inyección, una pomada, un gel, una crema, un cataplasma, un aerosol, un inhalante, un spray, una gota para ojos, una gota nasal y un supositorio. Las
 10 medicinas en estas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos estándares, usando cualquier agente seleccionado adecuadamente según se requiera de entre aquellos empleados normalmente como aditivos tales como un estabilizador, un antiséptico, un auxiliar de solubilización, un humectante, un
 15 conservador, un antioxidante, una fragancia, un agente de gelificación, un neutralizador, un auxiliar de solubilización, un regulador de pH, un agente isotónico, un agente tensioactivo, un colorante, un regulador de pH, un potenciador de viscosidad, un humectante, una carga, un promotor de absorción, un agente de
 20 suspensión y un aglutinante.

La dosis del compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía dependiendo de los síntomas, edad, peso corporal y el tipo, dosis, etc. de un fármaco que será administrado en combinación.
 25 Sin embargo, normalmente, el compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra de preferencia en un intervalo de 0.001 mg a 1000 mg, en términos de la cantidad del compuesto que tiene la fórmula general (I), por adulto (con un peso presupuesto de
 30 aproximadamente 60 kg) por dosis, sistémicamente o localmente,

una a varias veces al mes, una a varias veces a la semana o una a varias veces al día, oralmente o parenteralmente, o por medio de la ruta intravenosa continuamente durante una a 24 horas al día.

Además, otros ingredientes activos pueden ser usados en combinación con la composición farmacéutica de la presente invención según se requiera siempre y cuando este ingrediente activo no deteriore la eficacia de la presente invención.

La presente invención abarca también un método para prevenir/tratar las enfermedades mencionadas arribas, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

La presente invención abarca además el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la producción de la composición farmacéutica mencionada arriba.

Ejemplo de formulación 1 - Polvo

Cinco gramos del compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz se mezclan con una mezcladora para dar un polvo.

Ejemplo de formulación 2 - Gránulo

Cinco gramos del compuesto de la presente invención, 865 g de lactosa, y 100 g de hidroxipropilcelulosa inferior sustituida son mezclados, seguidos por la adición de 300 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa y se granula usando un equipo de granulación por extrusión, y luego se seca para dar un gránulo.

Ejemplo de formulación 3 - Tableta

Cinco gramos del compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio se mezclan en una

mezcladora, seguidos por tableteo usando una máquina de tabletas para dar un polvo.

Ejemplos de prueba

Ejemplo de prueba 1

5 Prueba de diferenciación de osteoblastos

Se usaron células ST2, células estromales derivadas de médula ósea de murino (obtenidas de RIKEN).

En esta prueba, se usaron medio α -MEM (obtenido de GIBCO BRL Cat. No. 10370-021) que contenía 10% (v/v) de suero de becerro inactivado (obtenido de Hyclone Laboratories, Inc.) y 1% (v/v) de líquido de penicilina-estreptomicina (obtenido de GIBCO BRL Cat. No. 15140-122) (en adelante, abreviado abajo como 10%-FBS- α MEM). En esta prueba, todo el cultivo se llevó a cabo en una incubadora de CO₂ (37°C, 95% de humedad, 5% de CO₂).

15 Las células mencionadas arriba fueron desprendidas con 2 mL de una solución de tripsina al 0.25% (obtenida de GIBCO BRL Cat. No. 15050-065) y dispersa en 10 mL de 10%-FBS- α MEM. Posteriormente, las células fueron recogidas por centrifugación (25°C, 800 rpm, cinco minutos). Luego, se preparó una suspensión
20 celular que contenía 40000 de las células/mL de 10%-FB- α MEM. La suspensión celular se puso después en placas de 96 pocillos (el producto de Falcon), 100 μ L por pocillo, a una densidad de 4000 células/pocillo, seguida por cultivo durante 24 horas. A los pocillos excepto por el pocillo descrito abajo que contenía un
25 grupo de control, se les colocó el compuesto a concentraciones finales de 0.01, 0.03, 0.1, y 0.3 μ g/mL. Al pocillo de un grupo de control, se le colocó DMSO a una concentración final de 0.1% (v/v). Después de cuatro días de cultivo, se midió la actividad de fosfatasa alcalina (ALP) en cada grupo.

30 La medición de la actividad ALP se llevó a cabo como

sigue. Es decir, el medio en cada pocillo de las placas de cultivo se retiró completamente. Cada pocillo fue después lavado al agregar 100 μ L de regulador de pH de fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL Cat. No. 14190-144) y luego retirándolo.

- 5 Se preparó una solución de lisado celular que contenía 10 mM de $MgCl_2$ y 2% (v/v) de TritonX-100 (Sigma), y se colocó a 50 μ L/pocillo, seguida por agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se preparó una solución de sustrato ALP que contenía 50 mM de dietanolamina (Wako pure chemical industries, Ltd., Cat. No. 099-03112) y 20 mM de fosfato de p-nitrofenilo (Wako pure chemical industries, Ltd., Cat. No. 147-02343), y se colocó a 50 μ L/pocillo, y las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la absorbancia se leyó por un lector de microplaca (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Ajustando el valor de medición del grupo de control de cada placa a 100%, el incremento (%) en actividad de fosfatasa alcalina en el grupo de adición de compuesto de prueba fue calculado, el cual se evaluó como el grado de diferenciación de osteoblastos.

- 20 En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 1 a 12, 15 a 21, 23, 24, 28, 32, 34 a 50, 52 a 57, 59 a 85, 87, 89, 91 a 95, 97, 99, 100, 102 a 106 y 108 a 117 exhibieron un incremento de 200% o más en actividad fosfatasa alcalina a 0.03 μ g/mL.

Ejemplo de prueba 2

25 Prueba de inhibición de formación de osteoclastos

- Ratones ICR de dieciocho días de edad se compran de Japan SLC, Inc. y se usan en el siguiente experimento. Los ratones son sacrificados mediante dislocación cervical, y el fémur izquierdo y derecho y la tibia son extirpados. Después de la remoción de los tejidos circundantes, el fémur y la tibia

63

extirpados de esta manera son picados con tijeras. Al fémur y la tibia picados de esta manera, se les añaden 10 mL de 15% de -FBS- α MEM, seguidos por agitación durante un minuto. Posteriormente, el sobrenadante se recoge, el cual se filtra a través de un tamiz celular (Becton, Dickinson and Company). Luego se prepara una suspensión de 500 mil células/mL de 15%-FBS- α MEM. La suspensión celular se coloca después en placas de 96 pocillos, 100 μ L por pocillo, a una densidad de 50000 células/pocillo, seguidas por cultivo durante 24 horas. Se añade vitamina D3 activada (Sigma, Cat. No. D1530) en cada pocillo a una concentración final de 20 nM. A los pocillos excepto por el pocillo descrito abajo que contenía un grupo de control, se les añade el compuesto a concentraciones finales de 0.01, 0.03, 0.1 y 0.3 μ g/mL. Al pocillo de un grupo de control, se le añade DMSO a una concentración final de 0.1% (v/v). Después de cinco días de cultivo, se mide en cada grupo la actividad de fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP).

La medición de la actividad TRAP se lleva a cabo como sigue. Es decir, el medio en cada pocillo de las placas de cultivo se retira completamente. Cada pocillo es luego lavado al colocar 100 μ L de regulador de pH de fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL Cat. No. 14190-144) y luego retirándolo. Se añade a los pocillos una mezcla de acetona:etanol (1:1) y se deja durante un minuto para fijación. La mezcla de fijación se retira después y se lleva a cabo la tinción usando un kit de fosfatasa ácida Leukocyte (Sigma Cat. No. 387-A) a 37°C durante 30 minutos. Una vez que se retira el líquido de tinción, se añaden 100 μ L de dodecilsulfato de sodio al 10% (Wako pure chemical industries, Ltd. Cat. No. 191-07145), seguidos por agitación durante cinco minutos. Posteriormente, se mide la

64

absorbancia por un lector de microplaca (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Estableciendo el valor de medición del grupo de control de cada placa a 100%, la reducción (%) en actividad TRAP en el grupo de adición del compuesto de prueba se calcula, la cual se evalúa como la actividad inhibitoria de formación de osteoclastos.

Ejemplo de prueba 3

Efecto en la densidad ósea

Ratas F344 hembra de 8 a 12 semanas de edad se compraron de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Las ratas fueron anestesiadas con una administración intraperitoneal de 40 mg/kg de Somnopentil (Ryoritsu Seiyaku Corporation), y luego se llevó a cabo una ooforectomía o cirugía simulada. A partir del día después de la cirugía, se administró oralmente una vez al día, seis días a la semana, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metil celulosa al 0.5% (Wako pure chemical industries, Ltd. Cat. No. 133-14255). Seis a ocho semanas después de la administración, las ratas fueron sometidas a eutanasia mediante la remoción de sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentil y el fémur izquierdo y derecho se extirparon.

Después de la remoción de tejidos blandos, la densidad ósea del fémur extirpado de esta manera se midió mediante un aparato DXA, DCS-600R (Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó en el fémur completo así como en tres secciones iguales del fémur entero, en particular el extremo proximal, el eje y el extremo distal.

En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 3, 4, 7, 12, 15 y 17 incrementaron significativamente la densidad ósea a 3

mg/kg.

Ejemplo de prueba 4

Efecto en sanación de fracturas

Ratas F344 hembra de 12 semanas de edad se compran de Charles River Laboratories y se usan en el siguiente experimento. Bajo anestesia con Somnopentil, se lleva a cabo cirugía ósea de acuerdo con el método de Li et al. (J. Bone Miner. Res 1999, 14:969 a 979). Desde el día después de la cirugía, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metil celulosa al 0.5% (Wako pure chemical industries, Ltd. Cat. No. 133-14255) se administra oralmente una vez al día, seis días a la semana. Seis a 86 semanas después de la administración, las ratas son sometidas a eutanasia por la remoción de sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentil, y el fémur es extirpado.

Después de la remoción de tejidos blandos, la densidad ósea del fémur extirpado de esta manera se mide por un instrumento de medición de resistencia de hueso, MZ-500D (Maruto Instrument Co., Ltd.). Se lleva a cabo una prueba de flexión de tres puntos, y se evalúa la resistencia a la carga máxima.

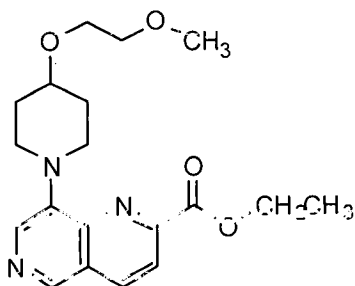
Ejemplos

Ejemplo 1

8-[4-(2-Metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

(1a) Etil-8-[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxilato

[Fórmula química 10]



4-(2-Metoxietoxi)piperidina (239 mg, 1.50 mmoles) se disolvieron en tolueno (1.0 mL), al cual etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (281 mg, 1.00 mmoles),

5 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (91.6 mg, 0.100 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (78.7 mg, 0.200 mmoles), y carbonato de potasio (polvo, 415 mg, 3.00 mmoles) se añadieron después, seguidos por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

10 Después del enfriamiento, el líquido de reacción resultante se filtró bajo succión mientras se lavaba con diclorometano. La capa orgánica resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice

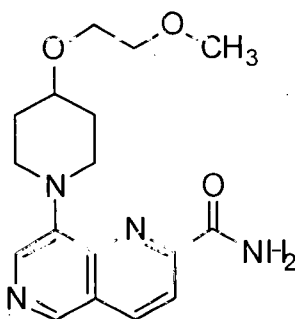
15 (hexano:acetato de etilo, 30:70-0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0-95:5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (159 mg, rendimiento 44%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, dt, J = 12.8, 5.8 Hz), 1.96-2.05 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.42 (3H, s),

20 3.58-3.61 (2H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.91-3.97 (2H, m), 4.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.90 (1H, s).

(1b) 8-[4-(2-Metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

25 [Fórmula química 11]



A etil-8-[4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxilato (158 mg, 0.440 mmoles) producido en el ejemplo 1 (1a), se le añadió una solución de amoniaco/metanol 7M (25 mL, 175 mmoles), seguida por agitación a 65°C durante una hora.

Después del enfriamiento, el líquido de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo, 30:70-0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0-95:5, V/V). Se añadió éter dietílico a la sustancia amorfa obtenida de esta manera. Un precipitado sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título deseado (126 mg, rendimiento 87%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.72-1.81 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.00 (1H, s).

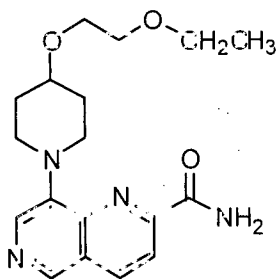
MS (FAB⁺) m/z: 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

8-[4-(2-Etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 12]

25



30

Usando 4-(2-etoxietoxi)piperidina (1.66 g, 9.56 mmoles)

68

y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (2.07 g, 7.35 mmoles), el compuesto del título deseado (1.31 g, rendimiento 52%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

5 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.72-1.82 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.50-3.62 (5H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.00 (1H, s).

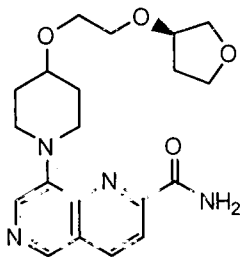
10 MS (FAB $^+$) m/z: 345 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3

8-(4-{2-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 13]

15



20 Usando 4-{2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidina (1.56 g, 7.27 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (1.57 g, 5.59 mmoles), el compuesto del título deseado (838 mg, rendimiento 38%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

25 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.73-1.81 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.50-3.81 (11H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.00 (1H, s).

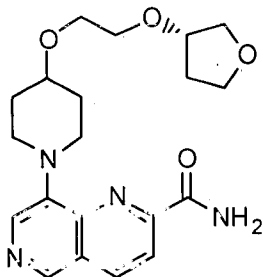
30 MS (FAB $^+$) m/z: 387 (M+H) $^+$.

69

Ejemplo 48-(4-{2-[(3S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 14]

5



10

Usando

4-{2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-

iloxi]etoxi}piperidina (1.52 g, 7.07 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (1.53 g, 5.44 mmoles), el compuesto del título deseado (842 mg, rendimiento 40%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

15

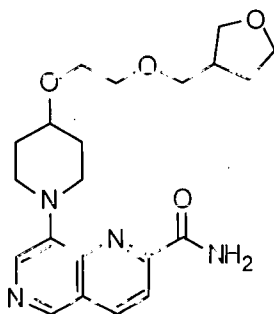
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 1.73-1.81 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.50-3.80 (11H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.00 (1H, s).

20

MS (FAB $^+$) m/z : 387 (M+H) $^+$.Ejemplo 58-(4-[2-(Tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxil]piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 15]

25



30

70

Usando 4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidina (1.52 g, 6.16 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (1.33 g, 4.73 mmoles), el compuesto
5 del título deseado (688 mg, rendimiento 37%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.48-1.55 (1H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 3.53-
10 3.63 (6H, m), 3.67-3.72 (2H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 7.83 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.04 (1H, s).

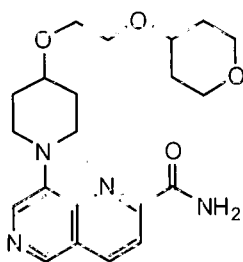
MS (FAB $^+$) m/z : 401 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6

15 8-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 16]

20



Usando 4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidina (1.00 g, 4.37 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (812 mg, 2.91 mmoles),
25 el compuesto del título deseado (400 mg, rendimiento 34%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.35-1.44 (2H, m), 1.73-1.89
30 (4H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.29-3.36

✓

(2H, m), 3.49-3.63 (6H, m), 3.73-3.83 (4H, m), 7.82 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.00 (1H, s).

MS (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺.

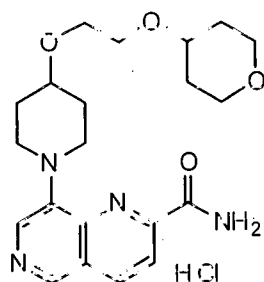
5

Ejemplo 7

Clorhidrato de 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 17]

10



15

8-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-

iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

(400 mg, 1.00 mmoles) producida en el ejemplo 6 se

disolvió en etanol (8 mL), a la cual se le añadió después

lentamente solución 4M de ácido clorhídrico/dioxano (1.0

20 mL, 4.0 mmoles), seguida por agitación a temperatura

ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción

resultante se concentró bajo presión reducida, y el

residuo obtenido de esta manera se cristalizó a partir de

etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título

25 deseado (368 mg, rendimiento 84%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.32-1.47 (2H, m), 1.74-1.90

(4H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 3.26-3.38 (4H, m), 3.47-3.69

(6H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 3.85-3.94 (2H, m), 7.90 (1H,

br s), 8.11 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J =

30 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.22 (1H, s).

72

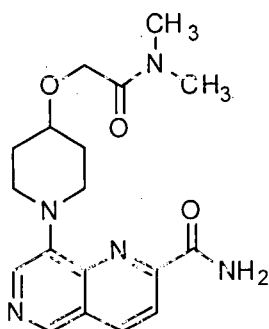
MS (FAB⁺) m/z: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

8-{4-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

5 [Fórmula química 18]

10



15

Usando 4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidina (5.3 g, 28.4 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (4 g, 14.2 mmoles), se obtuvo el compuesto del título deseado (1.05 g, rendimiento 21%) mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

20

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.75-1.88 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.09-3.20 (2H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 3.71-3.84 (2H, m), 4.21 (2H, s), 7.81 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.00 (1H, s).

MS (FAB⁺) m/z: 358 (M+H)⁺.

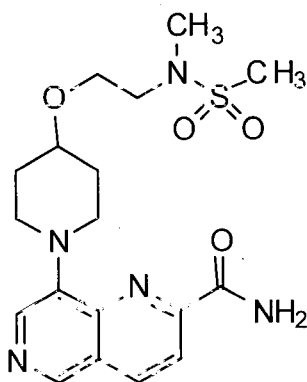
Ejemplo 9

8-(4-{2-[Metil (metilsulfonil) amino]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

25

[Fórmula química 19]

30



Usando 4-{2-[metil(metilsulfonil)amino]-
 5 etoxi)piperidina (1.0 g, 4.25 moles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (600 mg, 2.14 mmoles), el compuesto del título deseado (115 mg, rendimiento 13%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

10 ^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.74-1.85 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.11-3.22 (2H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.56-3.68 (3H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 7.82 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.00 (1H,
 15 s).

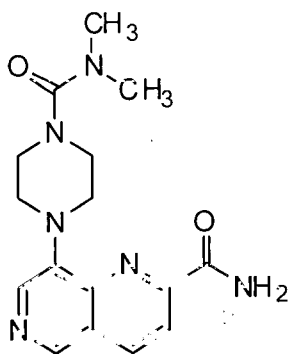
MS (FAB $^+$) m/z : 408 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10

8-[4-(Dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

20 [Fórmula química 20]

25



Usando 4-(dimetilcarbamoil)piperazina (560 mg, 3.56 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato
 30 (500 mg, 1.78 mmoles), se obtuvo el compuesto del título

74

deseado (97 mg, rendimiento 17%) mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 2.80 (6H, s), 3.39-3.50 (8H, m), 7.83 (1H, br s), 7.96 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.04 (1H, s).

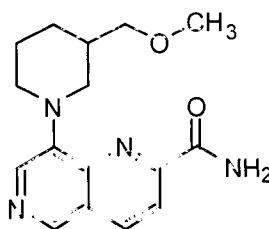
MS (FAB $^+$) m/z: 329 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11

10 8-[3-(Metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 21]

15



20

Usando 3-(metoximetil)piperidina (416 mg, 3.22 mmoles) y etil-8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato (600 mg, 2.13 mmoles), se obtuvo el compuesto del título deseado (160 mg, rendimiento 25) mediante el mismo método que en el ejemplo 1 (1a) y ejemplo 1 (1b).

25

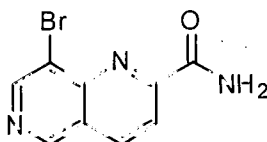
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.08-1.31 (1H, m), 1.72-1.91 (3H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 2.91-3.06 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30-3.38 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 7.94 (1H, br s), 8.06 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.97 (1H, s).

MS (FAB $^+$) m/z: 301 (M+H) $^+$.

75

Ejemplo 128-Piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida(12a) 8-Bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida

5 [Fórmula química 22]



10 Ácido 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxílico (25.0 g, 98.8 mmoles) se suspendió en diclorometano (900 mL), al cual se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (24.0 g, 148 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante seis horas hasta ser homogénea. Al líquido de reacción resultante, se le añadió una solución 0.5 M de amoníaco/dioxano (988 mL), seguida por
15 agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

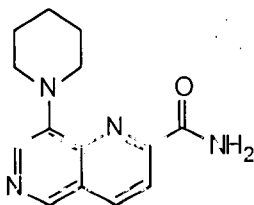
El solvente se destiló bajo presión reducida y se añadió agua (400 ml). Un precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido resultante se secó y luego se suspendió en metanol (400 ml) para dar un polvo. El polvo se recogió
20 por filtración de nuevo, y luego se secó para dar el compuesto del título deseado (22.8 g, rendimiento 92%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8.09 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 8.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.11 (1H, s), 9.50 (1H, s).

25 MS (EI⁺) m/z: 251, 253 (M)⁺.

(12b) 8-Piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 23]



76

8-Bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (22.4 g, 99 mmoles) producida en el ejemplo 12 (12a) se disolvió en piperidina (152 g, 1.78 moles), a la cual se añadieron después
5 carbonato de potasio (36.9 g, 267 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (11.8 g, 99 mmoles), seguidos por agitación a 110°C durante cuatro horas. Se destiló piperidina bajo presión reducida. Tolueno y agua se añadieron al residuo obtenido de esta manera, y la mezcla resultante se dividió (el pH
10 de la capa acuosa se ajustó para ser débilmente básico). La capa acuosa se extrajo con diclorometano de nuevo, y luego se combinó con la capa de tolueno. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó
15 secuencialmente mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (después de dejar que hexano:acetato de etilo, 50:50, fluyera, se aplicó acetato de etilo:metanol, 100:0-90:10, V/V), cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo, 100:0-0:100, V/V), y cromatografía en columna en gel de
20 sílice de fase inversa (agua:acetonitrilo, 90:10-60:40, V/V) para dar el compuesto del título deseado (15.7 g, rendimiento 69%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.60-1.69 (2H, m), 1.76-1.85 (4H, m), 3.37-3.45 (4H, m), 7.80 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.99
25 (1H, s).

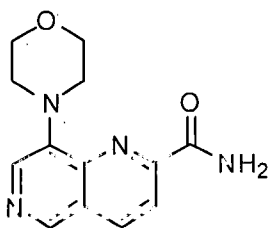
MS (EI⁺) m/z: 256 (M)⁺.

XX

Ejemplo 138-Morfolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 24]

5



Usando 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (2.02 g, 8.0 mmoles) producida en el ejemplo 12 (12a), se obtuvo el compuesto del título deseado (1.10 g, rendimiento 53%) mediante el mismo método que en el ejemplo 12 (12b).

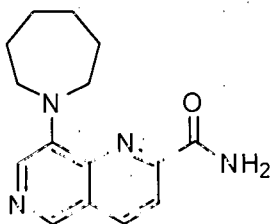
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 3.43-3.49 (4H, m), 3.88-3.93 (4H, m), 7.82 (1H, br s), 7.96 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.05 (1H, s).

MS (FAB $^+$) m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 148-(Azepan-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 25]

20



Usando 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (201 mg, 0.8 mmoles) producida en el ejemplo 12 (12a), el compuesto del título deseado (55 mg, rendimiento 26%) se obtuvo mediante el mismo método que en el ejemplo 12 (12b).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 1.53-1.66 (4H, m), 1.83-1.96 (4H, m), 3.80 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.64 (1H, br s), 7.96 (1H, br s), 8.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),

78

8.69 (1H, s).

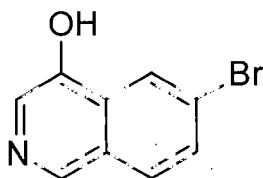
MS (FAB⁺) m/z 259 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida

5 (15a) 6-Bromo-4-hidroxiisoquinolina

[Fórmula química 26]



10 6-Bromo-2-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-
ona (29 g, 79.2 mmoles) se produjo a partir de bromuro de 4-
bromobencilo de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron 61
(2005) 8282 a 8287, y luego se suspendió en etanol (300 ml). A
la mezcla resultante, se le añadió una solución al 21% de etóxido
15 de sodio/etanol (88.6 ml, 238 mmoles), seguida por agitación a
temperatura ambiente durante una hora. Al líquido de acción
resultante, se le añadió ácido clorhídrico 5M (aproximadamente 50
ml) para neutralización, y luego se destiló etanol bajo presión
reducida. Se recogió un precipitado sólido por filtración. El
20 sólido se secó y después se purificó mediante cromatografía en
columna de gel de sílice (diclorometano:metanol, 100:0-50:50,
V/V) para dar el compuesto del título deseado (13.2 g,
rendimiento 75%).

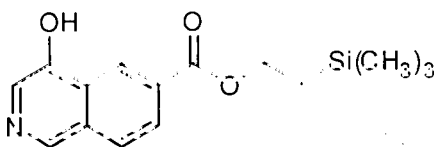
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7.79 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.03
25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.11 (1H, s), 8.25-8.27 (1H, m), 8.82 (1H,
s), 10.62 (1H, s).

79

(15b) 4-Hidroxiisoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

[Fórmula química 27]

5



6-Bromo-4-hidroxiisoquinolina (15.7 g, 70.0 mmoles) producido en el Ejemplo 15 (15a) se disolvió en dimetilformamida (100 mL), al cual 2-trimetilsililetanol (100 mL), diisopropiletilamina (27.1 g, 210 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (8.67 g, 21.0 mmoles), y cloruro de paladio (3.72 g, 21.0 mmoles) se añadieron entonces, seguido por agitación a 60°C por ocho horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono. El solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo así obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ((un solvente mezclado de hexano : acetato de etilo - 1 : 1) : metanol, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (17.3 g, rendimiento 85.4%).

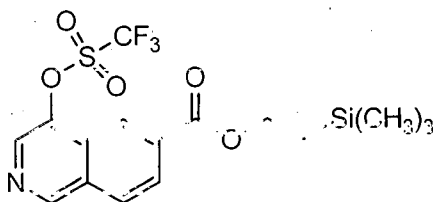
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.11 (9H, s), 1.11-1.24 (2H, m), 4.46-4.55 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.09 (1H, s).

80

(15c) 4-([(Trifluorometil)sulfoni]oxi)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

[Fórmula química 28]

5



4-hidroxiisoquinolin-6-carboxilato de 2-
 10 (trimetilsilil)etilo (15.0 g, 51.8 mmoles) producido en el
 Ejemplo 15 (15b) se disolvió en diclorometano (300 mL), al cual
 piridina (10.2 g, 130 mmoles) se añadió entonces. El líquido de
 reacción resultante se enfrió a -25°C, al cual anhídrido de
 trifluorometansulfónico (16.8 g, 59.6 mmoles) se añadió. La
 15 mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una hora
 mientras se agitaba. El líquido de reacción resultante se lavó
 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y
 salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio
 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El
 20 residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en
 columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0
 - 75 : 25, V/V) para dar el compuesto del título deseado (17.0
 g, rendimiento 78%).

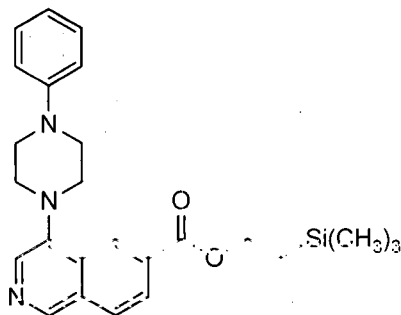
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.12 (9H, s), 1.16-1.28 (2H, m), 4.48-
 25 4.63 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.6 Hz),
 8.66 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.35 (1H, s).

81

(15d) 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-
carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

[Fórmula química 29]

5



10 4-Fenilpiperazina (1.90 mL, 12.5 mmoles) se disolvió
 en tolueno (8.5 mL), al cual 4-
 {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de
 2-(trimetilsilil)etilo (3.50 g, 8.30 mmoles) producido en el
 Ejemplo 15 (15c), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (760
 15 mg, 0.83 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-
 dimetilamino)bifenilo (654 mg, 1.66 mmoles), y carbonato de
 potasio (3.44 g, 24.9 mmoles) se añadieron entonces. La
 mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas
 bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, el
 20 líquido de reacción se filtró y el solvente se destiló. El
 residuo así obtenido se purificó secuencialmente mediante
 cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano :
 acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V) y cromatografía en
 columna sobre gel de sílice de fase normal (hexano : acetato
 25 de etilo, 80 : 20 - 20 : 80, V/V) para dar el compuesto del
 título deseado (2.37 g, rendimiento 66%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.11 (9H, s), 1.16-1.21 (2H, m),
 3.36-3.41 (4H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 6.93
 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (2H, dd,
 30 J = 8.2, 7.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J =

82

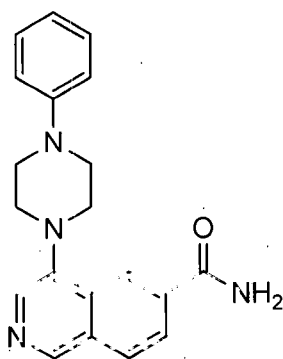
8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.05 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 434 (M+H)⁺

(15e) 4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida

5 [Fórmula química 30]

10



15

20

25

30

4-(4-Fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (2.37 g, 5.47 mmoles) producido en el Ejemplo 3 (3d) se disolvió en tetrahidrofurano (27 mL), al cual una solución de fluoruro de n-tetrabutylamonio 1.0M/tetrahidrofurano (16.4 mL, 16.4 mmoles) se añadió entonces, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (47 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, al cual cloruro de amonio (2.92 g, 54.7 mol), trietilamina (9.14 mL, 65.6 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (251 mg, 1.64 mmoles), y clorhidrato de N-[3-dimetilaminopropil]-N'-etilcarbodiimida (5.24 g, 27.3 mmoles) se añadieron, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. El líquido de reacción resultante se filtró y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V) y se recrystalizó a partir de un solvente mezclado de

83

etanol-diclorometano para dar el compuesto del título deseado (1.13 g, rendimiento 62%).

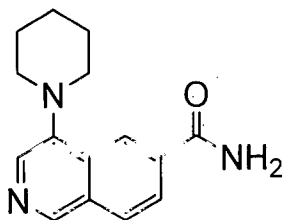
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3.28-3.32 (4H, m), 3.44-3.48 (4H, m), 6.84 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (2H, dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz), 7.65 (1H, br s), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.33 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.10 (1H, s).

MS (FAB^+) m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 16

4-(Piperidin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 31]



Usando piperidina (2.4 ml, 24 mmoles) y 4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (5 g, 12 mmoles) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (1.18 g, rendimiento 39%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 15(15d) y Ejemplo 15(15e).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.61-1.68 (2H, m), 1.79-1.84 (4H, m), 3.06-3.12 (4H, m), 7.60 (1H, br s), 8.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.02 (1H, s).

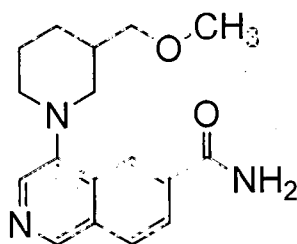
MS (EI^+) m/z : 255 (M^+)

81

Ejemplo 174-[3-(Metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 32]

5



Usando 3-(metoximetil)piperidina (185 mg, 1.43
 10 mmoles) y 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (300 mg, 0.71 mmoles) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (57 mg, rendimiento 27%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

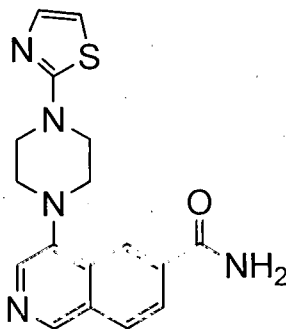
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.15-1.29 (1H, m), 1.76-1.91 (3H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.27-3.39 (4H, m), 7.61 (1H, br s), 8.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s).

20 MS (EI^+) m/z 299 (M^+)

Ejemplo 184-[4-(1,3-Tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 33]

25



Usando (1,3-tiazol-2-il)piperazina (241 mg, 1.42
 30 mmoles) y 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}isoquinolin-6-

85

carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (400 mg, 0.949 mmoles) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (127 mg, rendimiento 41%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3.25-3.31 (4H, m), 3.69-3.75 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.67 (1H, br s), 8.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.35 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 9.11 (1H, s).

MS (FAB^+) m/z : 340 ($\text{M}+\text{H}^+$)

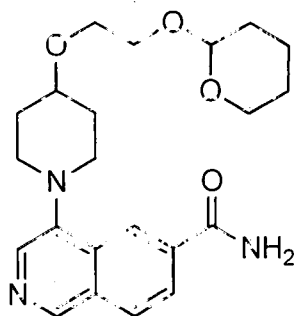
10

Ejemplo 19

4-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 34]

15



Usando

4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-

20 iloxi)etoxi]piperidina (545 mg, 2.38 mmoles) y 4-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato
de 2-(trimetilsilil)etilo (668 mg, 1.59 mmoles) producido
en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado
(330 mg, rendimiento 61%) se obtuvo mediante el mismo
25 método como en el Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.42-1.53 (4H, m), 1.59-1.68
(1H, m), 1.70-1.89 (3H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.90-2.99
(2H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.51-3.66
(4H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 7.64 (1H,
30 br s), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$

Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.04 (1H, s).

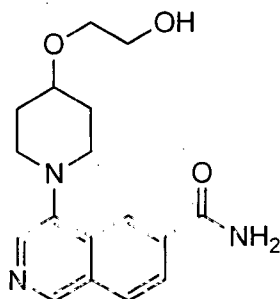
MS (FAB⁺) m/z: 400 (M+H)⁺

Ejemplo 20

5 4-[4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 35]

10



4-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-

iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida (330 mg, 0.83 mmoles) producido en el Ejemplo 19 se disolvió en metanol-agua (90 : 10, V/V, 15 mL), al cual monohidrato de ácido p-toluensulfónico (213 mg, 1.24 mmoles) se añadió entonces, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la adición de trietilamina (300 µL), el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 80 : 20, V/V) para dar el compuesto del título deseado (160 mg, rendimiento 61%).

25

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.76-1.86 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.50-3.61 (5H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.63 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s).

30

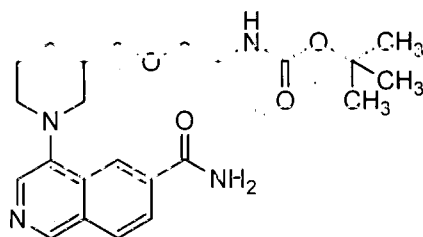
MS (FAB⁺) m/z: 316 (M+H)⁺.

87

Ejemplo 21(2-([1-(6-Carbamoilisoquinolin-4-il)piperidin-3-il]metoxi)etil)carbamato de ter-butilo

[Fórmula química 36]

5



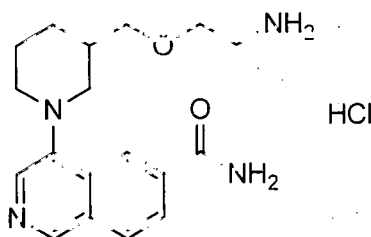
Usando [2-(piperidin-3-iletoxi)etil]carbamato de
 10 ter-butilo (572 mg, 2.21 mmoles) y 4-
 {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de
 2-(trimetilsilil)etilo (733 mg, 1.74 mmoles) producido en el
 Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (497 mg,
 rendimiento 54%) se obtuvo mediante el mismo método como en
 15 el Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (11H, s), 1.79-1.94 (2H, m),
 2.21-2.34 (1H, m), 2.87 (1H, br s), 2.97-3.07 (1H, m), 3.20-
 3.41 (4H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.73
 (1H, br s), 4.84 (1H, br s), 5.90 (1H, br s), 6.86 (1H, br
 20 s), 7.95-8.08 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.99 (1H,
 s).

MS (EI^+) m/z : 429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Ejemplo 22Clorhidrato de 4-{3-[(2-aminoetoxi)metil]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida

25

[Fórmula química 37]



30

88

(2-[[1-(6-carbamoylisoquinolin-4-yl)piperidin-3-yl]metoxi]etil)carbamato de ter-butilo (158 mg, 0.368 mmoles) producido en el Ejemplo 21 se disolvió en dioxano (5 mL), al cual una solución de ácido clorhídrico 4M/dioxano (2 mL) se añadió, seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, el solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (148 mg, rendimiento 100%).

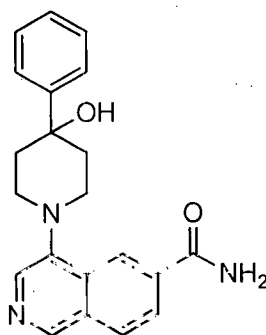
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.19-1.38 (1H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.13-2.29 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.44-3.67 (8H, m), 7.89 (1H, s), 7.98 (2H, s), 8.24-8.33 (1H, m), 8.46-8.64 (2H, m), 9.48 (1H, s).

MS(EI^+) m/z : 329 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 23

4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 38]



Usando 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (193 mg, 1.09 mmoles) y 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (314 mg, 0.746 mmoles) producido en el Ejemplo 15 (15c), el compuesto del título deseado (200 mg, rendimiento 60%) se obtuvo

89

mediante el mismo método como en el Ejemplos 15(15d) y 15(15e).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.79-1.87 (2H, m), 2.30-2.41 (2H, m), 3.24-3.38 (4H, m), 5.07 (1H, s), 7.26 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.63 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 9.04 (1H, s).

MS (EI^+) m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

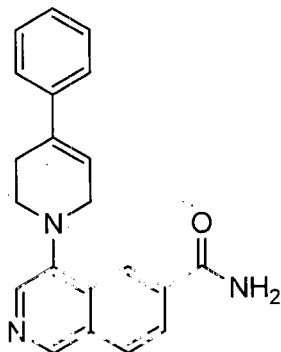
10

Ejemplo 24

4-(4-Fenil-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 39]

15



20

25

4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida (134 mg, 0.386 mmol) producido en el Ejemplo 23 se disolvió en ácido trifluoroacético (1 mL)/diclorometano (1.5 mL), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Al terminar la reacción, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (108 mg, rendimiento 85%).

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2.74-2.84 (2H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 6.42 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.62

90

(1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.07 (1H, s).

MS (EI⁺) m/z: 330 (M+H)⁺

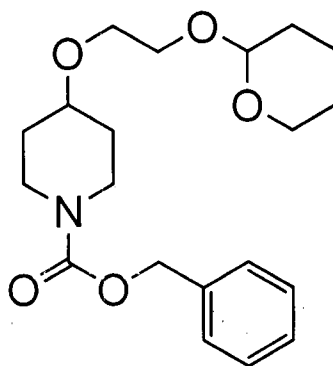
Ejemplo de referencia 1

5 4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidina

(1a) 4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 40]

10



15 4-Metilbencilsulfonato de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etilo (49.8 g, 166 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (500 mL), al cual se añadió entonces 4-hidroxipiperidinacarboxilato de bencilo (31.1 g, 132 mmoles). Además, hidruro de sodio (contenido 55 %) (7.23 g, 166 mmoles) se añadió
20 inmediatamente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

Al líquido de reacción resultante, diclorometano y agua se añadieron, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato
25 de sodio y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (45.6 g, rendimiento 95%).

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49-1.62 (6H, m), 1.69-1.75 (1H, m),

91

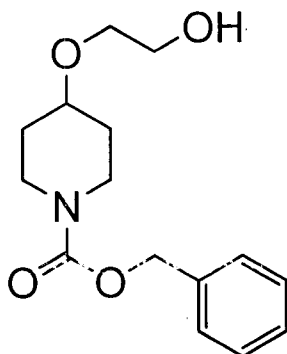
1.78-1.88 (3H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.45-3.66 (5H, m), 3.74-3.90 (4H, m), 4.64 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.12 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

(1b) 4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de

5 bencilo

[Fórmula química 41]

10



15

4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (45.6 g, 125 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1a) se disolvió en metanol, al cual monohidrato de ácido p-toluensulfónico (11.9 g, 62.7 mmoles) se añadió, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas.

20

Al líquido de reacción resultante, bicarbonato de sodio (polvo) se añadió, y el solvente se destiló bajo presión reducida. Un precipitado sólido se filtró mientras se lavó con acetato de etilo. El filtrato se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 60 : 40 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (29.1 g, rendimiento 83%).

25

30

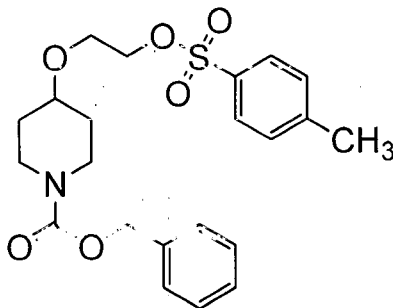
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.60 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 1.98 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.18-3.24 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.58 (3H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.73 (2H, dt, $J = 6.0, 4.6$ Hz), 3.79-3.86 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

92

(1c) 4-(2-[[[4-Metilfenil)sulfoni]oxi]etoxi) piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 42]

5



4-(2-Hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo
 10 (20.0 g, 71.6 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1b)
 se disolvió en diclorometano (360 mL), al cual N,N-
 dimetilaminopiridina (875 mg, 7.16 mmoles) y trietilamina (20.0
 mL, 143 mmoles) se añadieron. Además, cloruro de p-
 toluensulfonilo (17.7 g, 93.1 mmoles) se añadió lentamente,
 15 seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas.

Al líquido de reacción resultante, se le añadió agua, y
 la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa
 orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el
 solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así
 20 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel
 de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V)
 para dar el compuesto del título deseado (30.7 g, rendimiento
 99%).

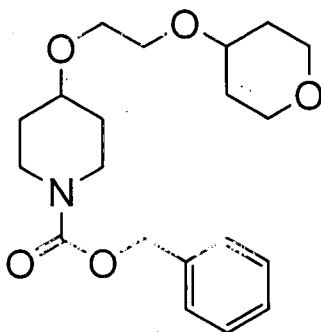
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44-1.51 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m),
 25 2.44 (3H, s), 3.19-3.24 (2H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.65 (2H, t,
 J = 4.7 Hz), 3.66-3.70 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 4.7 Hz), 5.12
 (2H, s), 7.30-7.38 (7H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz).

93

(1d) 4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]
piperidin-1-carboxilato

[Fórmula química 43]

5



10

4-(2-[[4-metilfenil)sulfoni]oxi]etoxi)piperidin-1-

carboxilato de bencilo (1.64 g, 3.79 mmoles) producido en el
 Ejemplo de referencia 1(1c) se disolvió en N,N-dimetilformamida
 (10 mL), al cual tetrahidro-2H-piran-4-ol (540 µL, 5.69 mmoles) y
 hidruro de sodio (contenido 55%) (248 mg, 5.69 mmoles) se
 15 añadieron, seguido por agitación a temperatura ambiente durante
 20 horas. Se añadió agua al líquido de reacción resultante,
 seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica
 resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre
 sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión
 20 reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante
 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo :
 hexano, 0 : 100 - 40 : 60, V/V) para dar el compuesto del título
 deseado (510 mg, rendimiento 37%).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.60 (4H, m), 1.86-1.89 (4H, m),
 3.20-3.23 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.60-
 3.63 (4H, m), 3.80-3.82 (2H, m), 3.92-3.94 (2H, m), 5.12 (2H, s),
 7.34-7.35 (5H, m).

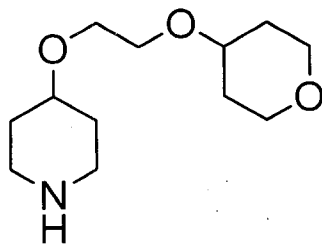
MS (FAB) m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(1e) 4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidina

30

[Fórmula química 44]

94



5 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (505 mg, 1.39 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1e) se disolvió en metanol (15 mL), al cual hidróxido de paladio(50 mg) se añadió, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18
10 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El líquido de reacción resultante se filtró a través de Celite, y el solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (318 mg, rendimiento 100%).

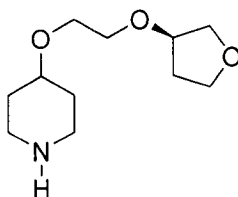
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43-1.52 (2H, m), 1.58-1.61 (2H, m),
15 1.85-1.96 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.09-3.11 (2H, m), 3.40-3.46 (3H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.61-3.62 (4H, m), 3.93-3.96 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 230 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 2

20 4-(2-[(3R)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi)piperidina

[Fórmula química 45]



25 Usando 4-(2-[[4-metilfenil)sulfoni]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4.00 g, 9.23 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1c) y (3R)-tetrahidrofuran-3-ol (1.05 g, 12.0 mmoles), el compuesto del título deseado (1.56 g, rendimiento 79%) se obtuvo mediante
30 el mismo método como en los Ejemplos de referencia 1(1d) y 1(1e). 95

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.46 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.54-3.63 (4H, m), 3.77-3.84 (3H, m), 3.90 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.16-4.19 (1H, m).

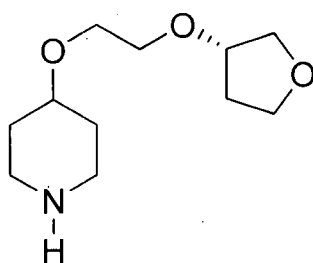
5 MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo de referencia 3

4-{2-[(3S)-Tetrahidrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidina

[Fórmula química 46]

10



Usando

15 4-(2-{[(4-metilfenil)sulfoni]oxi}etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4.00 g, 9.23 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1c) y (3S)-tetrahidrofuran-3-ol (1.05 g, 12.0 mmoles), el compuesto del título deseado (1.52 g, rendimiento 77%) se obtuvo mediante el mismo método como
20 en los Ejemplos de referencia 1(1d) y 1(1e).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.46 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 3.77-3.84 (3H, m), 3.90 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.16-4.19 (1H, m).

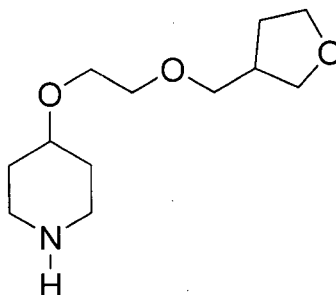
25 MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

ab

Ejemplo de referencia 44-[2-(Tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidina

[Fórmula química 47]

5



10

Usando

4-(2-{{(4-

metilfenil)sulfoni]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de
 bencilo (4.00 g, 9.23 mmoles) producido en el Ejemplo de
 referencia 1(1c) y tetrahidrofuran-3-ilmetoxi (1.23 g,
 12.0 mmoles), el compuesto del título deseado (1.41 g,
 15 rendimiento 67%) se obtuvo mediante el mismo método como
 en el Ejemplos 1(1d) y 1(1e).

20

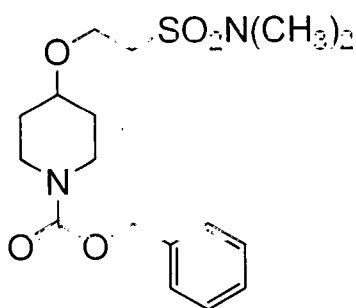
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42-1.49 (2H, m), 1.57-1.63
 (1H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.50-2.58
 (1H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.37-3.42
 (2H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.57-3.63 (5H, m), 3.70-3.75
 (1H, m), 3.81-3.85 (2H, m).

MS(FAB) m/z: 230 (M+H)⁺Ejemplo de referencia 54-{2-[(Dimetilamino)sulfoni]etoxi}piperidina

25

(5a) 4-{2-[(Dimetilamino)sulfoni]etoxi}piperidin-1-
carboxilato de bencilo

[Fórmula química 48]



30

4-Hidroxipiperidín-1-carboxilato de bencilo (5.0 g, 21.2 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), y mientras se enfriaba con hielo, se añadió hidruro de sodio (contenido 55%) (1.0 g, 22.9 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo, al cual 20 mL de una solución de N,N-dimetiletensulfonamida en tetrahidrofurano (3.0 g, 22.2 mmoles) se añadió por goteo durante cinco minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo, y después durante tres horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción resultante se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (4.9 g, rendimiento 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.61 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 3.79-3.89 (4H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m).

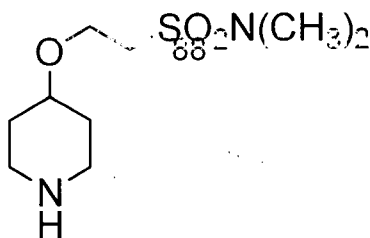
(5b)

4-{2-

[(Dimetilamino)sulfoni]etoxi}piperidina

[Fórmula química 49]

98



Usando 4-{2-[(dimetilamino)sulfonil]etoxi} piperidin-1-carboxilato de bencilo (4.9 g, 13.2 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 5(5a), el compuesto del título deseado (3.1 g, rendimiento 99%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

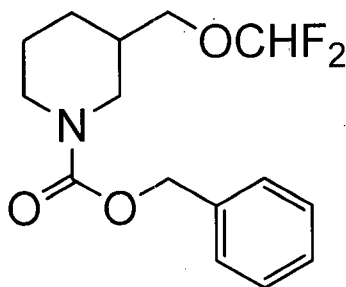
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37-1.50 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.56-2.66 (2H, m), 2.88 (6H, s), 3.04-3.14 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.37-3.46 (1H, m), 3.84 (2H, t, J = 6.2 Hz).

Ejemplo de referencia 6

3-[(Difluorometoxi)metil]piperidina

(6a) 3-[(Difluorometoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 50]



3-(Hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.49 g, 10.0 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (100 mL), al cual se añadieron yoduro de cobre (I) (2.86 g, 15.0 mmoles) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2.66 g, 15.0 mmoles), seguido por agitación a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, al cual cantidades adecuadas de hexano y acetato de etilo se añadieron, seguido por neutralización con una solución de amoníaco 2M /metanol. Se filtraron las impurezas, y el

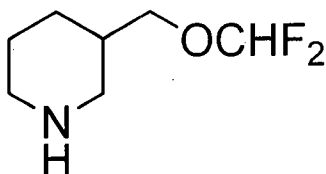
99

solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (1.82 g, rendimiento 61%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.34 (1H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.59-2.97 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 3.93-4.21 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.18 (1H, t, $J = 74.5$ Hz), 7.28-7.41 (5H, m).

(6b) 3-[(Difluorometoxi)metil]piperidina

10 [Fórmula química 51]



Usando 3-[(difluorometoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.97 g, 6.58 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 6(6a), el compuesto del título deseado (1.00 g, rendimiento 92%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

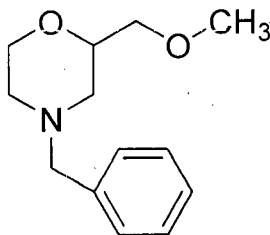
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.20 (1H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 6.18 (1H, t, $J = 75.0$ Hz).

Ejemplo de referencia 7

2-(Metoximetil)morfolina

25 (7a) 4-bencilo-2-(metoximetil)morfolina

[Fórmula química 52]



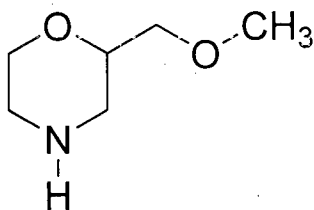
(4-Bencilmorfolin-2-il)metanol (1.00 g, 4.83 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15.0 mL), al cual hidruro de sodio (contenido 55%, 255 mg, 5.85 mmoles) se añadió entonces mientras se enfriaba con hielo. La mezcla resultante se agitó
 5 durante 20 minutos mientras se enfriaba con hielo. Posteriormente, yodometano (0.364 mL, 5.85 mmoles) se añadió al líquido de reacción resultante, seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas.

Agua y acetato de etilo se añadieron al líquido de
 10 reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 80 : 20, V/V) para dar el
 15 compuesto del título deseado (1.06 g, rendimiento 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-1.99 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.46-3.54 (2H, m), 3.67-3.76 (2H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 7.22-7.35 (5H, m).

(7b) 2-(Metoximetil)morfolina

20 [Fórmula química 53]



25 Usando 4-bencil-2-(metoximetil)morfolina (1.06 g, 4.79 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 7(7a), el compuesto del título deseado (554 mg, rendimiento 88%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (1H, dd, $J = 12.0, 10.3$
 30 Hz), 2.78-2.82 (1H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.34-3.42 (2H,

101

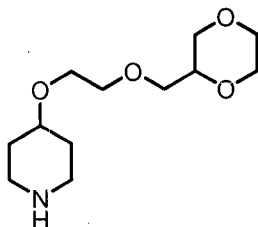
m), 3.38 (3H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 3.89-3.92 (1H, m).

Ejemplo de referencia 8

4-[2-(1,4-Dioxan-2-ilmetoxi)etoxil]piperidina

[Fórmula química 54]

5



Usando

4-(2-[[4-

10 metilfenil)sulfoni]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de
bencilo (7.8 g, 18.0 mmoles) producido en el Ejemplo de
referencia 1(1c) y 1,4-dioxan-2-ilmetanol (1.78 g, 15.1
mmoles), el compuesto del título deseado (4.4 g, rendimiento
61%) se obtuvo mediante el mismo método como en los Ejemplos
15 de referencia 1(1d) y 1(1e).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41-1.54 (2H, m), 1.89-1.98 (2H,
m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 3.37-3.83 (14H, m).

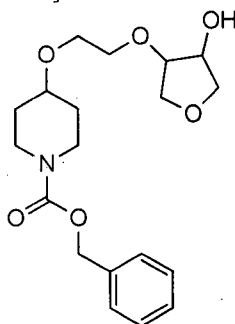
Ejemplo de referencia 9

4-(2-[[Trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]oxi)etoxi]piperidina

20 (9a) 4-(2-[(trans-4-hidroxitetrahydrofuran-3-
il)oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 55]

25



25 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de
bencilo (6.70 g, 24.0 mmoles) producido en el Ejemplo de
30 referencia 1(1b) y 3,4-epoxitetrahydrofurano (1.03 g,

102

12.0 mmoles) se disolvieron en diclorometano (5.0 mL). A la mezcla resultante, se añadió un complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro (0.34 g, 2.4 mmoles) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 16 horas. Más complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro (0.34 g, 2.4 mmoles) se añadió, seguido por más agitación durante dos horas. Trietilamina (1.82 g, 18.0 mmoles) se añadió entonces, y el líquido de reacción resultante fue purificado directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 95 : 5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2.14 g, rendimiento 49%).

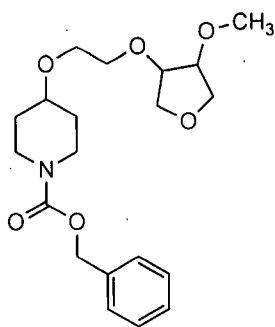
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.59 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.90 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.16-3.23 (2H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.58-3.64 (2H, m), 3.66-3.70 (2H, m), 3.70-3.76 (2H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.29-4.33 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

MS (EI^+) m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(9b) 4-{2-[(trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 56]

25



Usando 4-{2-[(trans-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi}piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.28 g,

103

6.25 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 9(9a), el compuesto del título deseado (1.95 g, rendimiento 82%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 7(7a).

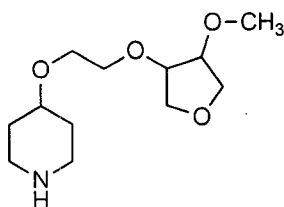
5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.61 (2H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.48-3.55 (1H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 3.75-3.88 (5H, m), 3.90-3.96 (2H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

MS (EI^+) m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10 (9c) Trans-4-(2-([4-metoxitetrahydrofuran-3-il]oxi)etoxi)piperidina

[Fórmula química 57]

15



20

Usando 4-(2-([trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.90 g, 5.01 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 9(9b), el compuesto del título deseado (1.23 g, rendimiento 100%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.48 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.37-3.42 (1H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 3.86-3.88 (1H, m), 3.92-3.96 (2H, m), 4.01-4.03 (1H, m).

MS (FAB^+) m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo de referencia 10

30

4-(2-([Trans-4-(difluorometoxi)tetrahydrofuran-3-

107

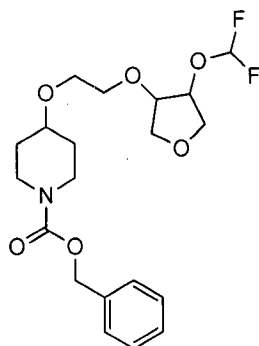
il]oxi]etoxi)piperidina

(10a) 4-(2-([trans-4-(difluorometoxi)tetrahidrofuran-3-

il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula química 58]

5



10

Usando 4-{2-([trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.65 g, 7.25 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 9(9a), el compuesto del título deseado (1.19 g, rendimiento 40%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 6(6a).

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.61 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.26 (1H, t, $J = 73.4$ Hz), 7.29-7.40 (5H, m).

20

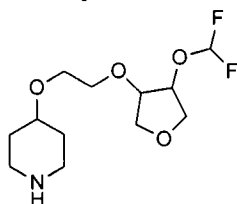
MS (EI^+) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(10b) 4-(2-([Trans-4-(difluorometoxi)tetrahidrofuran-3-

il]oxi]etoxi)piperidina

[Fórmula química 59]

25



Usando 4-(2-([trans-4-(difluorometoxi)tetrahidrofuran-3-il]oxi]etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.88 g, 4.53 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 10(10a), el compuesto del título

30

105

deseado (1.20 g, rendimiento 94%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

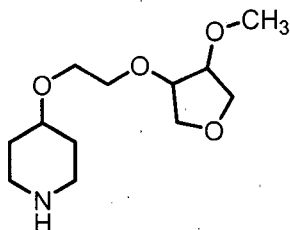
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.50 (2H, m), 1.82 (1H, br s), 1.89-1.95 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.59-3.62 (2H, m), 3.67-3.70 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.75-4.77 (1H, m), 6.27 (1H, t, $J = 73.6$ Hz).

MS (FAB $^+$) m/z : 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo de referencia 11

10 Cis-4-(2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi)piperidina

[Fórmula química 60]



15

Usando 4-(2-([(4-metilfenil)sulfoni]oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.50 g, 5.77 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1c) y 4-metoxitetrahydrofuran-3-ol (820 mg, 6.94 mmoles), el compuesto del título deseado (1.20 g, rendimiento 85%) se obtuvo mediante el mismo método como en los Ejemplos de referencia 1(1d) y 1(1e).

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.52 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.64-3.99 (9H, m), 4.08-4.16 (1H, m).

25

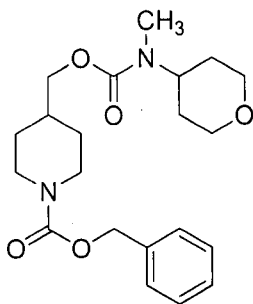
106

Ejemplo de referencia 12Metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de piperidin-4-ilmetilo

(12a) 4-([metil(tetrahidro-2H-piran-4-

il)carbamatoil]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 [Fórmula química 61]



10

4-(Hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

(2.14 g, 8.57 mmoles) se disolvió en diclorometano (26 mL), al cual piridina (1.04 mL, 12.9 mmoles) y cloroformiato de p-nitrofenilo (2.07 g, 12.9 mmoles) se añadieron, seguido por

15 agitación a temperatura ambiente durante 35 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, clorhidrato de N-

metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1.30 g, 8.57 mmoles) y trietilamina (3.59 mL, 25.7 mmoles) se añadieron, seguido por más agitación durante 4.5 horas. Se añadió agua al líquido de

20 reacción resultante, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato

de sodio y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 -

25 50 : 50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2.22 g, rendimiento 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.28 (2H, br m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.66-1.89 (5H, br m), 2.73-2.86 (5H, br m), 3.39-3.52 (2H, m), 3.94-3.99 (2H, m), 4.00-4.04 (2H, m), 4.16-4.29 (3H, br m), 5.13 (2H, s), 7.30-7.37 (5H, m).

30

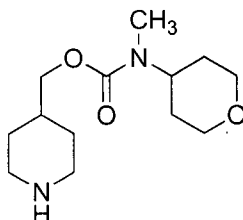
107

MS (FAB⁺) m/z: 391 (M+H)⁺

(12b) metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de piperidin-4-ilmetilo

[Fórmula química 62]

5



Usando

4-([metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamatoil]oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2.76 g, 8.62 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 12(12a), el compuesto del título deseado (1.54 g, rendimiento 96%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17-1.31 (2H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.62-1.98 (7H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 2.77-2.82 (3H, br m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 4.00-4.04 (2H, m).

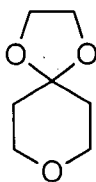
MS (FAB⁺) m/z: 257 (M+H)⁺

Ejemplo de referencia 13

20 Piperidin-1-carboxilato de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etilo

(13a) 1,4,8-Trioxaspiro[4.5]decano

[Fórmula química 63]



25

Tetrahidro-4H-pirano (6.00 g, 60.0 mmoles) se disolvió en benceno (120 mL), al cual se le añadieron etilenglicol (11.2 g, 180 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1.14 g, 6.00 mmoles). Usando un tubo Dean-Stark, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante dos horas mientras se generó remoción

30

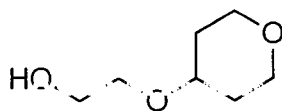
108

de agua. Al líquido de reacción resultante, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El
 5 solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (7.79 g, rendimiento 90%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.74-3.80 (4H, m), 3.98 (4H, s).

(13b) 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etanol

[Fórmula química 64]



1,4,8-Trioxaspiro[4.5]decano (0.43 g, 3.0
 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 13(13a) se
 disolvió en tetrahidrofurano (1.0 mL), y la mezcla
 resultante se enfrió a -50°C . Posteriormente, se
 20 añadieron una solución 1.0M de complejo de borano-
 tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (3.6 mL) y
 trifluorometanesulfonato de trimetilsililo (33 mg, 0.15
 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura
 ambiente, seguido por agitación durante 18 horas. Una
 25 pequeña cantidad de agua se añadió, y después la mezcla
 resultante se purificó mediante cromatografía en columna
 sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo,
 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título
 deseado (0.39 g, rendimiento 88%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.65 (2H, m), 1.87-1.95

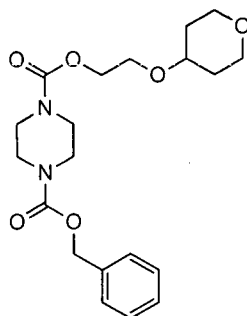
109

(2H, m), 2.01 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.40-3.48 (2H, m),
3.50-3.57 (1H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 3.71-3.77 (2H, m),
3.92-3.99 (2H, m).

(13c) 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etil

5 piperazine-1,4-dicarboxilato de bencilo

[Fórmula química 65]



10

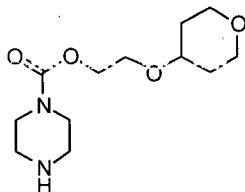
Usando 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etanol
(1.46 g, 10.0 mmoles) producido en el Ejemplo de
referencia 13(13a) y 1-piperazin carboxilato de bencilo
15 (2.68 g, 13.0 mmoles), el compuesto del título deseado
(3.42 g, rendimiento 87%) se obtuvo mediante el mismo
método como en el Ejemplo de referencia 12(12a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.64 (2H, m), 1.85-1.93
(2H, m), 3.39-3.55 (11H, m), 3.68 (2H, t, $J = 5.0$ Hz),
20 3.90-3.97 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.15 (2H,
s), 7.30-7.42 (5H, m).

MS (EI^+) m/z : 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(13d) Piperidin-1-carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo

25 [Fórmula química 66]



Usando 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etil piperidin-1,4-
30 dicarboxilato de bencilo (3.50 g, 8.92 mmoles) producido en el Ejemplo de

110

referencia 11(11c), el compuesto del título deseado (2.26 g, rendimiento 98%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.63 (2H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.80-2.85 (4H, br m), 3.41-3.47 (6H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.68 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 4.24 (2H, t, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB^+) m/z : 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo de referencia 14

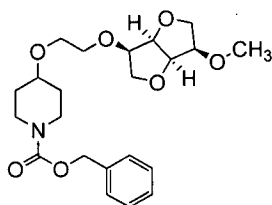
1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-((1-[2-(~~st~~oxicarbonil)-1,6-naftiridin-8-il]piperidin-4-il)oxi)etil]-5-O-metilhexitol

(14a)

1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-((1-

[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il)oxi)etil]-5-O-metil-D-mannitol

[Fórmula química 67]



15

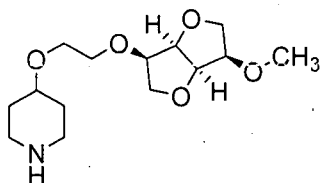
Usando 4-(2-(((4-metilfenil)sulfoni)oxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (6.80 g, 15.7 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 1(1c) y 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-D-mannitol (2.10 g, 13.1 mmoles), el compuesto del título deseado (3.6 g, rendimiento 65%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1d).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.61 (2H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.48-3.56 (1H, m), 3.61-3.73 (5H, m), 3.75-3.86 (3H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.01-4.17 (3H, m), 4.54-4.60 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

111

(14b) 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-metil-5-O-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-D-manitol

[Fórmula química 68]



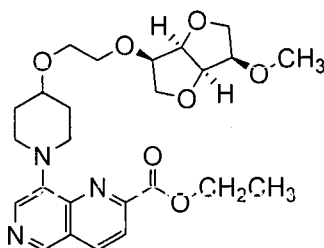
Usando

1,4:3,6-dianhidro-2-O-[2-({1-

[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}oxi)etil]-5-O-metil-D-manitol bencilo (3.60 g, 5.77 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 14(14a), el compuesto del título deseado (2.4 g, rendimiento 98%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo de referencia 1(1e). Este compuesto se usó en la subsecuente reacción sin aislamiento.

(14c) 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[2-({1-[2-(etoxicarbonil)-1,6-naftiridin-8-il]piperidin-4-il}oxi)etil]-5-O-metil-D-manitol

[Fórmula química 69]



Usando

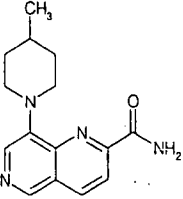
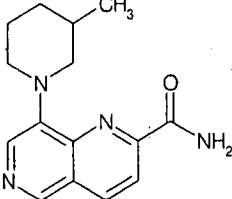
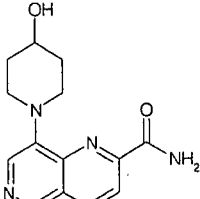
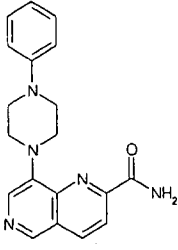
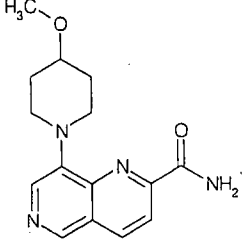
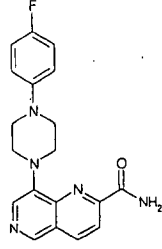
1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-D-manitol (2.0 g, 6.96 mmoles) producido en el Ejemplo de referencia 14(14b), el compuesto del título deseado (683 mg, rendimiento 65%) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 1(1a).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.93-2.04 (2H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.61-3.76 (6H, m), 3.81-4.00 (4H, m), 4.04-4.22 (3H, m), 4.49 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.56-4.63 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.90 (1H, s).

112

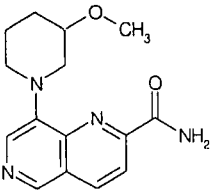
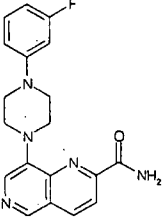
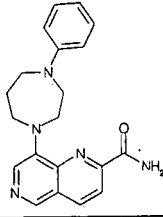
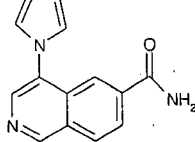
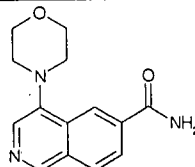
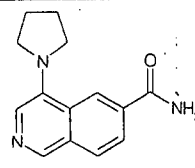
Los Ejemplos 25 a 117 se muestran a continuación se produjeron de acuerdo con el método de producción anterior A, B, o C. En las siguientes tablas, "Ex. No." se refiere al número del Ejemplo, "Estructura" se refiere a la fórmula estructural del compuesto del Ejemplo, "Datos" se refiere a los datos químicos y físicos del compuesto del Ejemplo, y "Mét." especifica el método de producción A, B, o C por el cual se produjo el compuesto del Ejemplo.

Tabla 1

Ej. No.	Estructura	Datos	Mét.
25		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.47-1.55 (2H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.93-3.98 (2H, m), 7.78 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.99 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 271 (M+H) ⁺	B
26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.96 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.11-1.19 (1H, m), 1.79-1.89 (3H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.84-3.91 (2H, m), 7.76 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.98 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 271 (M+H) ⁺	B
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.65-1.77 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 3.06-3.15 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 4.74 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.98 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 273 (M+H) ⁺	B
28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.50-3.55 (4H, m), 3.65-3.71 (4H, m), 5.81 (1H, br s), 6.91-6.96 (1H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.89 (1H, br s), 8.38-8.49 (3H, m), 9.03 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 334 (M+H) ⁺	A
29		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.80 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.11-3.22 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.40-3.48 (1H, m), 3.72-3.81 (2H, m), 7.81 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 287 (M+H) ⁺	B
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.36-3.42 (4H, m), 3.57-3.64 (4H, m), 7.01-7.13 (4H, m), 7.82 (1H, br s), 7.97 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.05 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 352 (M+H) ⁺	B

113

Tabla 2

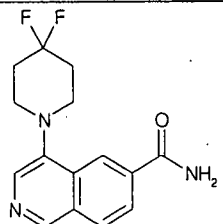
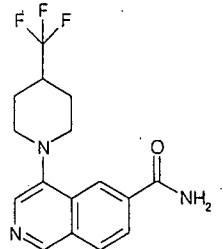
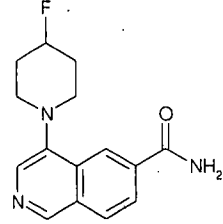
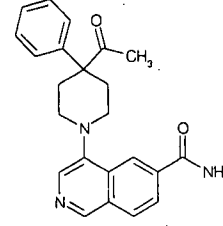
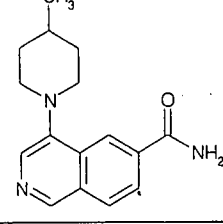
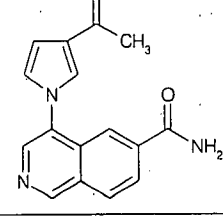
5	31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.77-1.87 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.08-2.19 (1H, m), 3.33-3.45 (3H, m), 3.48 (3H, s), 3.66-3.72 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 5.70 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.93 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 287 (M+H) ⁺	B
10	32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.50-3.55 (4H, m), 3.65-3.69 (4H, m), 5.70 (1H, s), 6.58-6.63 (1H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.02 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 352 (M+H) ⁺	A
15	33		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.11-2.19 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.77-3.84 (4H, m), 3.98-4.04 (2H, m), 6.52-6.58 (1H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.97 (1H, br s), 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.76 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 348 (M+H) ⁺	A
20	34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.38-6.44 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.71 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 238 (M+H) ⁺	C
	35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.17-3.23 (4H, m), 3.99-4.03 (4H, m), 5.73 (1H, br s), 6.22 (1H, br s), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.06 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 258 (M+H) ⁺	C
	36		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.03-2.10 (4H, m), 3.55-3.62 (4H, m), 5.74 (1H, br s), 6.21 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.78 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 242 (M+H) ⁺	C

114

Tabla 3

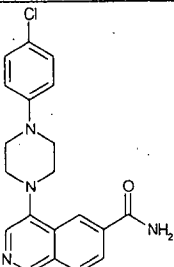
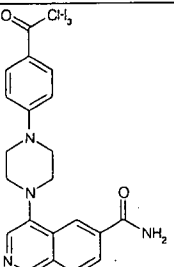
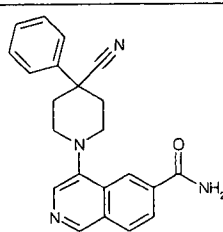
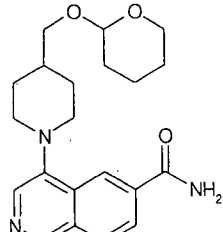
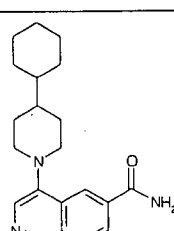
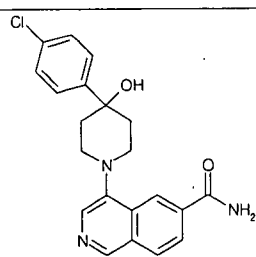
5	37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.51-1.65 (2H, m), 1.72-1.88 (3H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.37-3.46 (2H, m), 7.62 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
10	38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.36-1.48 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.56 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.65-3.73 (1H, m), 7.60 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.24 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 9.04 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
	39	 Chiral	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.30 (1H, m), 1.77-1.91 (3H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.28-3.39 (4H, m), 7.62 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.26 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
15	40	 Chiral	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.31 (1H, m), 1.76-1.90 (3H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.27-3.40 (4H, m), 7.62 (1H, br s), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 300 (M+H) ⁺	C
	41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09-1.22 (1H, m), 1.46-1.58 (2H, m), 1.79-1.94 (3H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.33-3.44 (4H, m), 7.61 (1H, br s), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 314 (M+H) ⁺	C
20	42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.03-2.21 (4H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 5.87 (1H, br s), 6.25 (1H, br s), 7.32-7.41 (5H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 332 (M+H) ⁺	C

Tabla 4

5	43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.25-2.39 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.87 (1H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 0.7 Hz), 9.06 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 292 (M+H) ⁺	C
10	44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.93-2.13 (4H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 5.91 (1H, br s), 6.26 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, d, J = 0.7 Hz), 9.04 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 324 (M+H) ⁺	C
15	45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.10-2.30 (4H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 4.84-5.04 (1H, m), 5.82 (1H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 274 (M+H) ⁺	C
20	46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.00 (3H, s), 2.35-2.44 (2H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 5.85 (1H, br s), 6.30 (1H, br s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.38-7.43 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.00 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 374 (M+H) ⁺	C
25	47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.07 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.52-1.67 (3H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 5.88 (1H, br s), 6.24 (1H, br s), 7.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, s), 8.98 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 270 (M+H) ⁺	C
	48		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.42 (3H, s), 6.77-6.81 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.69 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.68 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 279 (M) ⁺	C

116

Tabla 5

5	49		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.26-3.32 (4H, m), 3.43-3.49 (4H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 367 (M+H) ⁺	C
10	50		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.48 (3H, s), 3.26-3.32 (4H, m), 3.64-3.69 (4H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, s), 8.35 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 375 (M+H) ⁺	C
15	51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.29-2.40 (2H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 5.89 (1H, br s), 6.28 (1H, br s), 7.37-7.43 (1H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.08 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 357 (M+H) ⁺	C
20	52		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.43-1.69 (7H, m), 1.70-1.94 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.36-3.50 (4H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.61 (1H, t, J = 3.4 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 370 (M+H) ⁺	C
25	53		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.95-1.09 (2H, m), 1.11-1.32 (4H, m), 1.52-1.69 (3H, m), 1.70-1.88 (5H, m), 2.77 (2H, m), 3.35-3.49 (4H, m), 7.63 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 338 (M+H) ⁺	C
	54		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.77-1.86 (2H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 3.25-3.37 (4H, m), 5.21 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 382 (M+H) ⁺	C

117

Tabla 6

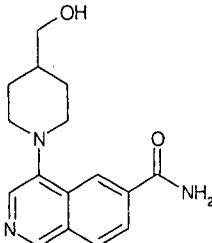
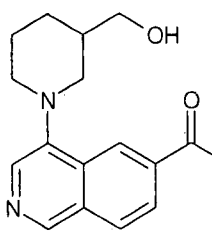
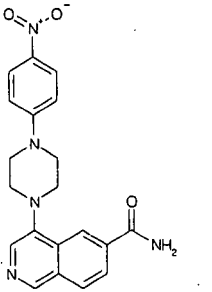
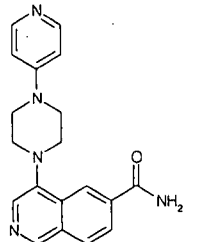
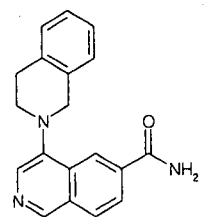
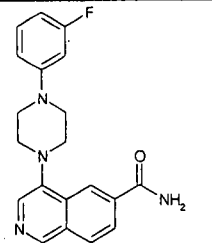
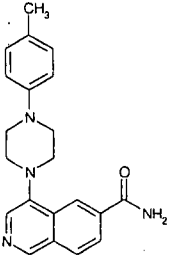
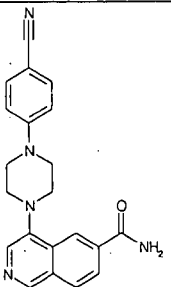
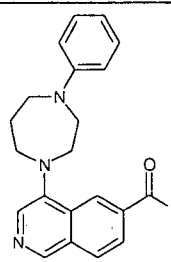
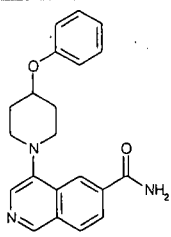
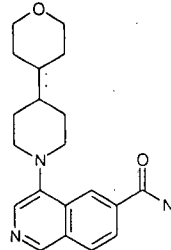
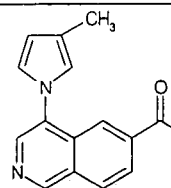
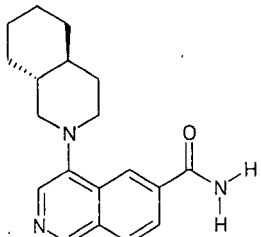
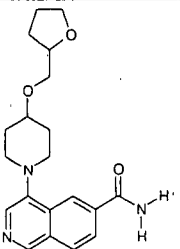
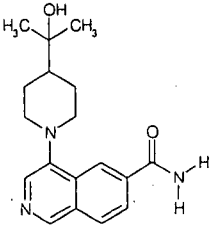
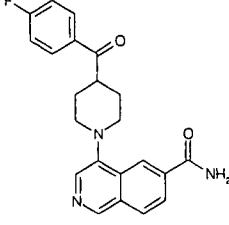
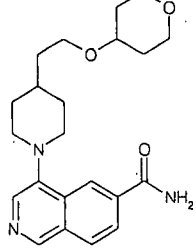
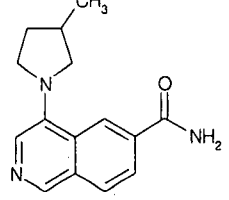
5	55		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.65 (3H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 4.57 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺	C
10	56		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.19-1.27 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 4.67 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺	C
15	57		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.27-3.32 (4H, m), 3.76-3.81 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (2H, d, J = 9.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 378 (M+H) ⁺	C
20	58		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.24-3.29 (4H, m), 3.61-3.66 (4H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.21-8.24 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.35 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 333 (M) ⁺	C
25	59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.09-3.14 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 4.40 (2H, s), 7.17-7.28 (4H, m), 7.61 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, br s), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.08 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 304 (M+H) ⁺	C
	60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.26-3.31 (4H, m), 3.48-3.53 (4H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.83-6.90 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.65 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.33 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 351 (M+H) ⁺	C

Tabla 7

5	61		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.23 (3H, s), 3.26-3.31 (4H, m), 3.37-3.42 (4H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 9.09 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 347 (M+H) ⁺	C
10	62		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.25-3.30 (4H, m), 3.64-3.69 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.66 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 358 (M+H) ⁺	C
15	63		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.18-2.23 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 6.60 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.65 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.01 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 347 (M+H) ⁺	C
20	64		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.07-2.19 (2H, m), 2.21-2.34 (2H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.39-3.51 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 6.32 (1H, br s), 6.51 (1H, br s), 6.94-7.04 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.94-8.06 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.00 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 348 (M+H) ⁺	C
25	65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26-1.48 (4H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.79-2.92 (2H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 4.00-4.09 (2H, m), 5.80 (1H, br s), 6.25 (1H, br s), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 340 (M+H) ⁺	C
	66		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.16 (3H, s), 6.24-6.26 (1H, m), 6.99-7.01 (1H, br m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.69 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.36 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 251 (M) ⁺	C

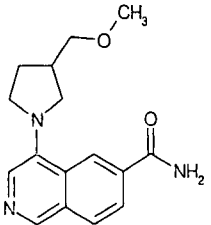
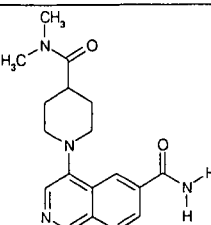
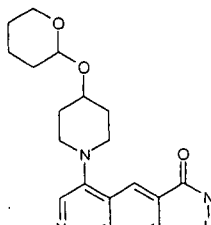
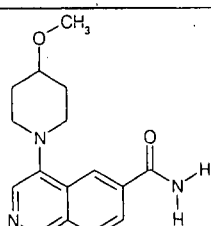
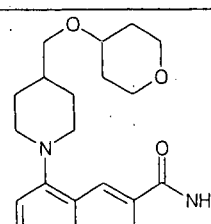
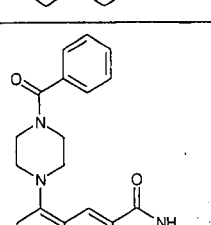
119

Tabla 8

5	67		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94-1.07 (1H, m), 1.07-1.18 (2H, m), 1.24-1.38 (2H, m), 1.48-1.65 (3H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 7.61 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 9.01 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 310 (M+H) ⁺ .	C
10	68	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.53-1.63 (1H, m), 1.74-1.95 (5H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.35-3.40 (3H, m), 3.58-3.65 (3H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.91-3.97 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.47 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 356 (M+H) ⁺ .	C
	69		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.14 (6H, s), 1.35-1.44 (1H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 4.20 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 314 (M+H) ⁺ .	C
15	70		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.94-2.02 (4H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 7.39 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11-8.17 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 378 (M+H) ⁺ .	C
20	71		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.35-1.44 (2H, m), 1.53-1.61 (5H, m), 1.86 (4H, d, J = 11.5 Hz), 2.82 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.29-3.42 (4H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.78-3.83 (2H, m), 7.64 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 384 (M+H) ⁺ .	C
25	72	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.66-1.69 (1H, m), 2.18-2.19 (1H, m), 2.43-2.51 (2H, m), 3.40-3.42 (1H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 7.81-7.83 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, br s), 8.92 (1H, s), 9.01 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 256 (M+H) ⁺ .	C

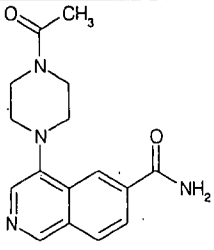
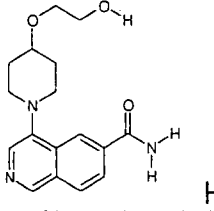
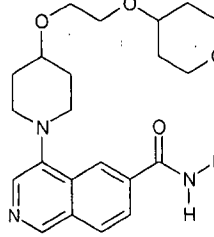
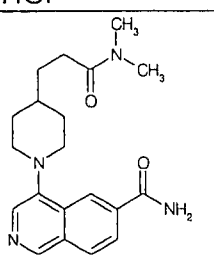
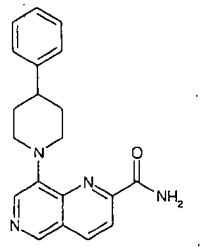
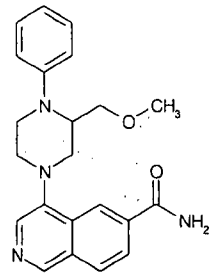
120

Tabla 9

5	73		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.76 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.35-3.36 (1H, m), 3.43 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.48-3.61 (3H, m), 7.59 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.79 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z 286 (M+H) ⁺	C
	74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.78-1.85 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.82-2.88 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.39-3.47 (2H, m), 7.64 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 9.04 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 327 (M+H) ⁺	C
10	75		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.42-1.57 (4H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.91-3.02 (2H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 4.80-4.82 (1H, m), 7.64 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.04 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 356 (M+H) ⁺	C
15	76	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.76-1.87 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.45-3.51 (3H, m), 7.81 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.36 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 286 (M+H) ⁺	C
20	77		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.38-1.47 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.69-1.80 (1H, br m), 1.88 (4H, d, J = 12.8 Hz), 2.83 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.39-3.44 (6H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.79-3.84 (2H, m), 7.64 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 370 (M+H) ⁺	C
25	78		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.09-3.26 (4H, br m), 3.58-4.06 (4H, br m), 7.49 (5H, s), 7.67 (1H, br s), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.28 (1H, s), 8.33 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 361 (M+H) ⁺	C

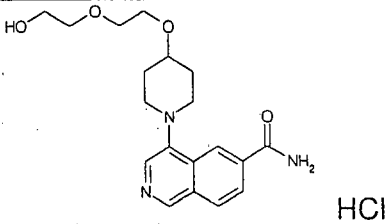
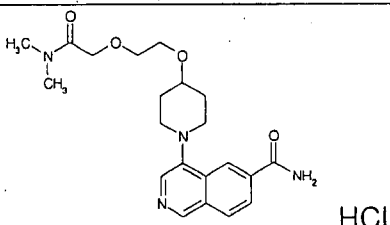
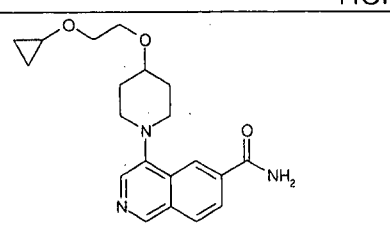
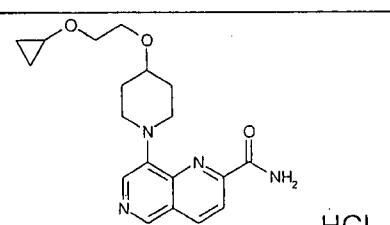
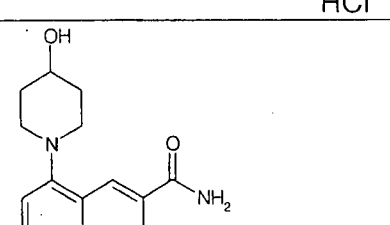
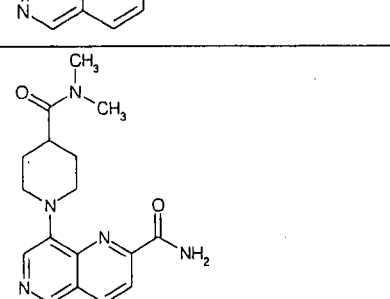
121

Tabla 10

5	79		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.09 (3H, s), 3.06-3.10 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 7.67 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 9.09 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 299 (M+H) ⁺	C
10	80	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.74-1.88 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.50-3.65 (7H, m), 7.84 (1H, br s), 8.26 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.41 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 316 (M+H) ⁺	C
10	81	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34-1.46 (2H, m), 1.79-1.90 (4H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.57-3.67 (5H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 7.85 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.51 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 400 (M+H) ⁺	C
15	82		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.46-1.61 (5H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 2.77-2.85 (7H, m), 2.99 (3H, s), 3.45-3.52 (2H, m), 7.64 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 355 (M+H) ⁺	C
20	83		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.91-1.99 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 2.97-3.07 (2H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.88 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.02 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 333 (M+H) ⁺	A
25	84		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.05-3.15 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.36 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 6.78 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (2H, dd, J = 8.3, 7.2 Hz), 7.69 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, br s), 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (FAB) m/z: 377 (M+H) ⁺	C

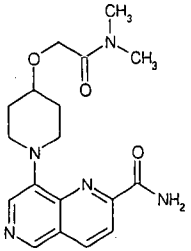
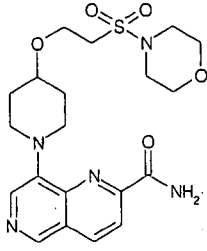
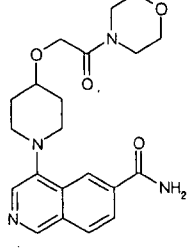
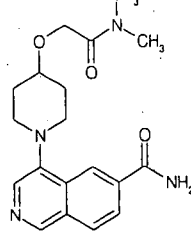
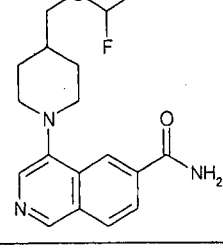
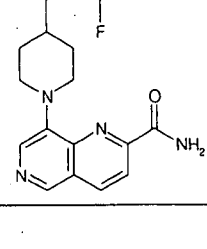
122

Tabla 11

5	85	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.78-1.89 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.45-3.53 (4H, m), 3.55-3.66 (5H, m), 7.82 (1H, br s), 8.21-8.28 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 360 (M+H) ⁺ .	C
	86	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.77-1.89 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.58-3.67 (5H, m), 4.17 (2H, s), 7.82 (1H, br s), 8.22-8.28 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 401 (M+H) ⁺ .	C
10	87	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.40-0.52 (4H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.26-3.38 (3H, m), 3.51-3.65 (5H, m), 7.62 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 356 (M+H) ⁺ .	C
15	88	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.39-0.51 (4H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.56-3.68 (5H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 7.98 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, br s), 8.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.37 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 357 (M+H) ⁺ .	A
	89	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.70-1.82 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 272 (M+H) ⁺ .	C
20	90	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.77-1.86 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.88-2.91 (1H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.01-4.04 (2H, m), 7.79 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 328 (M+H) ⁺ .	A

123

Tabla 12

5	91	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.78-1.87 (2H, m), 2.10-2.12 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.28-3.37 (2H, m), 3.66-3.68 (1H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 4.22 (2H, s), 7.91 (1H, br s), 8.13 (1H, br s), 8.36-8.37 (2H, m), 8.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.23 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z 358(M+H) ⁺	A
10	92		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.77-1.83 (2H, m), 2.11-2.13 (2H, m), 3.14-3.16 (2H, m), 3.18-3.19 (4H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.61-3.69 (5H, m), 3.79-3.80 (2H, m), 3.83 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.83 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z 450(M+H) ⁺	A
	93	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.87-1.89 (2H, m), 2.11-2.13 (2H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.41-3.45 (6H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 3.67-3.67 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.23-8.29 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z 399(M+H) ⁺	C
15	94	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.77-1.95 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99-3.09 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.81 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z 357(M+H) ⁺	C
20	95		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.57-1.67 (2H, m), 1.81-1.90 (3H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 6.73 (1H, t, J = 76.3 Hz), 7.65 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 335 (M) ⁺	C
25	96		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.55-1.66 (2H, m), 1.83-1.89 (3H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.79-3.83 (2H, m), 3.98-4.03 (2H, m), 6.71 (1H, t, J = 76.1 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.03 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.01 (1H, s). MS (EI ⁺) m/z: 336 (M) ⁺	C

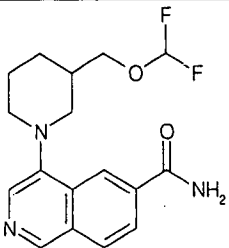
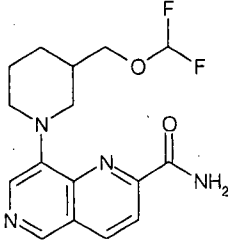
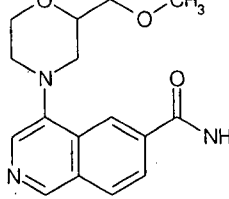
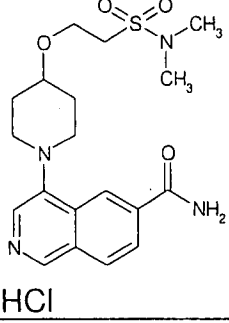
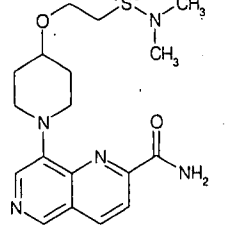
124

Tabla 13

5	97	HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.79-1.92 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.99-3.11 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.61-3.74 (5H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 7.82 (1H, br s), 8.21-8.29 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 449 (M+H) ⁺	C
10	98		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.87-1.89 (2H, m), 2.11-2.13 (2H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.41-3.45 (6H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 3.67-3.67 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.23-8.29 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 370 (M+H) ⁺	C
	99		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.81 (6H, s), 3.09-3.16 (4H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 7.64 (1H, br s), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.32 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 9.08 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 328 (M+H) ⁺	C
15	100		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.74-1.87 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.42-3.50 (4H, m), 3.53-3.68 (6H, m), 3.73-3.82 (2H, m), 4.23 (2H, s), 7.81 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 400 (M+H) ⁺	A
20	101		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.58-3.61 (4H, m), 3.70-3.74 (4H, m), 6.90 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.92 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.08 (1H, s).	A
25	102	HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.79-1.90 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.30 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.36-3.45 (2H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.66 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 9.36 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 407 (M+H) ⁺	C

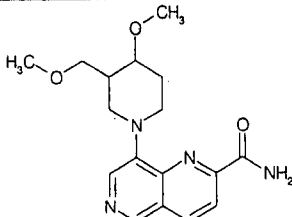
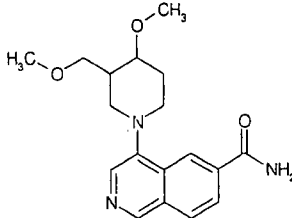
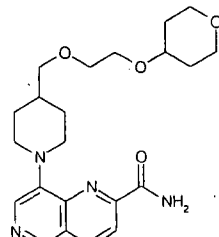
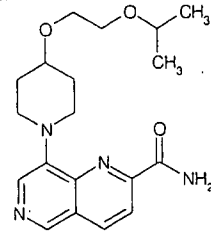
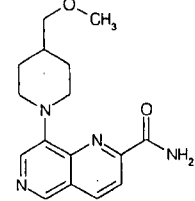
125

Tabla 14

5	103		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.25-1.33 (1H, m), 1.83-1.91 (3H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 6.68 (1H, t, J = 76.2 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.23 (1H, s), 8.28 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.06 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 336 (M+H) ⁺	C
10	104		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.23-1.32 (1H, m), 1.78-1.90 (3H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 6.67 (1H, t, J = 75.6 Hz), 7.77 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.01 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 337 (M+H) ⁺	A
	105		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.76-2.81 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.41-3.48 (2H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 7.66 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 302 (M+H) ⁺	C
15	106	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.78-1.92 (2H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.80 (6H, s), 2.98-3.12 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.37-3.46 (2H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 3.84 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.79 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 407 (M+H) ⁺	C
20	107		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.85 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.11-3.21 (2H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.62-3.67 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.81 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 408 (M+H) ⁺	A

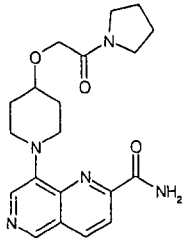
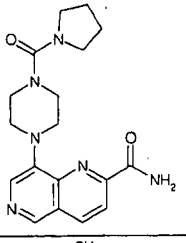
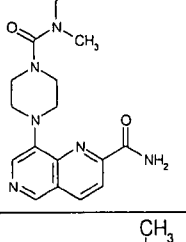
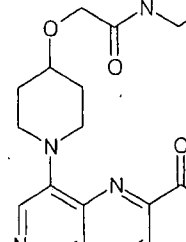
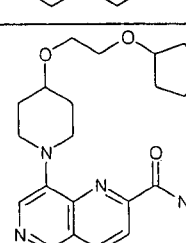
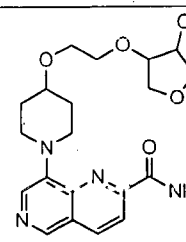
126

Tabla 15

108		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.68 (0.5H, m), 1.80-1.90 (0.5H, m), 1.94-2.03 (0.5H, m), 2.12-2.27 (1.0H, m), 2.31-2.41 (0.5H, m), 2.79-2.87 (0.5H, m), 3.01-3.10 (0.5H, m), 3.17-3.22 (0.5H, m), 3.26-3.33 (8.5H, m), 3.34-3.39 (1.0H, m), 3.42-3.44 (1.0H, m), 3.56-3.64 (1.5H, m), 3.68-3.76 (0.5H, m), 3.82-3.90 (0.5H, m), 4.36-4.45 (0.5H, m), 7.95 (0.5H, br s), 8.03 (1.0H, br s), 8.08 (0.5H, br s), 8.22-8.30 (2.0H, m), 8.66 (1.0H, d, J = 8.5 Hz), 8.98 (1.0H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 331 (M+H) ⁺ .	A
109	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.71-1.83 (0.5H, m), 1.89-1.99 (0.5H, m), 2.01-2.10 (0.5H, m), 2.13-2.30 (1.0H, m), 2.36-2.47 (1.0H, m), 2.89-2.99 (1.0H, m), 3.10-3.17 (1.0H, m), 3.17-3.23 (1.0H, m), 3.27 (4.0H, m), 3.33 (3.0H, m), 3.45-3.61 (6.0H, m), 7.81 (1.0H, br s), 8.21-8.29 (2.0H, m), 8.37-8.48 (2.0H, m), 8.59 (1.0H, d, J = 6.3 Hz), 9.38 (1.0H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 330 (M+H) ⁺ .	C
110		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.34-1.44 (2H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 1.75-1.88 (5H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.29-3.39 (4H, m), 3.47-3.59 (5H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 3.96-4.01 (2H, m), 7.77 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.99 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 415 (M+H) ⁺ .	A
111	 HCl	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.74-1.87 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.56-3.62 (3H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 7.98 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, br s), 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.36 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 359 (M+H) ⁺ .	A
112		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.64 (2H, m), 1.74-1.90 (3H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.24-3.37 (5H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 7.77 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.99 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 301 (M+H) ⁺ .	A

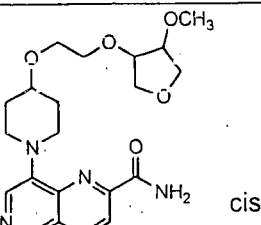
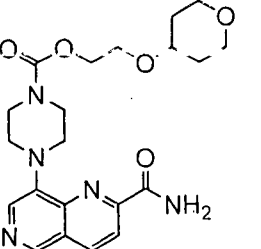
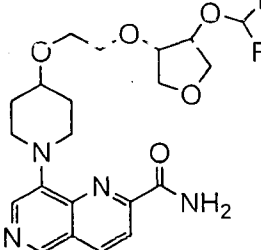
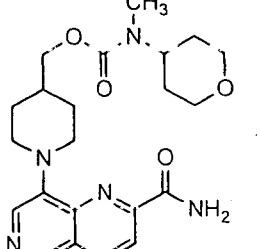
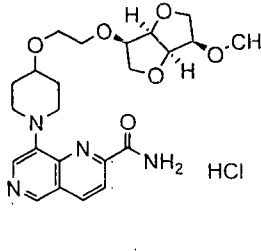
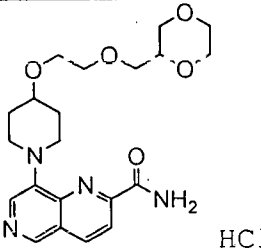
127

Tabla 16

113		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.90 (6H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 3.14-3.17 (2H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 3.63-3.65 (1H, m), 3.77-3.79 (2H, m), 7.81 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 384 (M+H) ⁺	A
114		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.74-1.81 (4H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.44-3.50 (8H, m), 7.84 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.04 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 355 (M+H) ⁺	A
115		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (3H, s), 3.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.39-3.48 (8H, m), 7.84 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.04 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 343 (M+H) ⁺	A
116		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.02 (1.5H, t, J = 7.1 Hz), 1.13 (1.5H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-1.87 (2.0H, m), 2.04-2.17 (2.0H, m), 2.80 (1.5H, s), 2.95 (1.5H, s), 3.11-3.21 (2.0H, m), 3.25-3.40 (2.0H, m), 3.57-3.70 (1.0H, m), 3.72-3.83 (2.0H, m), 4.19 (1.0H, s), 4.21 (1.0H, s), 7.81 (1.0H, br s), 7.99 (1.0H, br s), 8.23 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1.0H, s), 8.67 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 9.00 (1.0H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 372 (M+H) ⁺	A
117		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.81 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.50-3.62 (5H, m), 3.64-3.69 (3H, m), 3.70-3.80 (3H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 387 (M+H) ⁺	A
118		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.76-1.85 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 3.58-3.69 (7H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 3.93-4.03 (3H, m), 7.99 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, br s), 8.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.37 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 417 (M+H) ⁺	A

128

Tabla 17

5	119		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.70-1.83 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.56-3.69 (7H, m), 3.74-3.84 (4H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 7.81 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 417 (M+H) ⁺	A
10	120		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.36-1.44 (2H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.41-3.47 (4H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.63-3.73 (6H, m), 3.77-3.82 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 7.86 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.06 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 430 (M+H) ⁺	A
15	121		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.82 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.54-3.81 (9H, m), 3.86-3.91 (2H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 6.81 (1H, t, J = 75.2 Hz), 7.82 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.00 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 453 (M+H) ⁺	A
20	122		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.46-1.76 (6H, m), 1.81-1.93 (3H, m), 2.76 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 3.95-4.13 (5H, m), 7.79 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.00 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 428 (M+H) ⁺	A
25	123		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.72-1.86 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.32-3.48 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.85-3.97 (5H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.51-4.56 (2H, m), 7.92 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.25 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 459 (M+H) ⁺	A
30	124		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.73-1.86 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.35-3.48 (5H, m), 3.52-3.75 (10H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 7.99 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, br s), 8.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.38 (1H, s). MS (FAB ⁺) m/z: 417 (M+H) ⁺	A

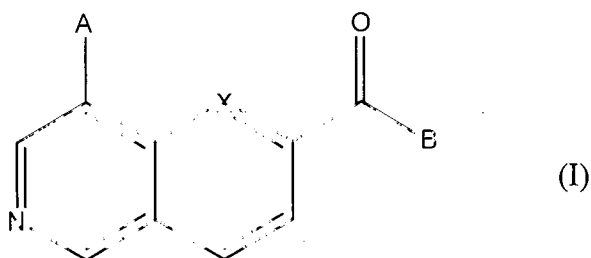
129

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]

5



10 caracterizado porque cada sustituyente se define como sigue:

A representa un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, y el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros representa un grupo
 15 seleccionado del grupo que consiste en un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolino, un grupo 1,4-dioxanilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un
 20 grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo tetrahydroisoquinolinilo, y un grupo decahydroisoquinolinilo,

A1:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo
 25 dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido
 30 opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

130

un grupo alcóxicarbonilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo cicloalquilo de C3-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

5 un grupo arilo de C6-C10 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo ariloxi de C6-C10 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

10 un grupo arilcarbonilo de C6-C10 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterocicliloxí de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

15 un grupo heterocicliilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

A2:

20 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carbamoilo, un grupo dialquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6,

un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

25 un grupo alquilamino de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo cicloalquilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo alcoxi de C1-C6 sustituido opcionalmente con

grupos seleccionados de A3,

un grupo cicloalcoxi de C3-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

10 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

15 un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

A3:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo halogenoalcoxi de C1-C6, un grupo
20 alcoxycarbonilamino de C1-C6, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo dialquilcarbamoilo de C1-C6 y un grupo alquilsulfonilo de C1-C6,

25 B representa cualquier sustituyente seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de B1 y

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de B1,

30

B1:

172

un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6 y

X representa -N= o -CH=.

5

2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es un grupo piperidinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1, un grupo piperazinilo sustituido
10 opcionalmente con grupos seleccionados de A1 o un grupo morfolinilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A1.

3. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2,
15 caracterizado porque A1 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo,

un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con
20 grupos seleccionados de A2,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

25 un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos
30 seleccionados de A2,

173

un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

5 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y

10 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

4. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A2 es el siguiente grupo de
15 sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,

20 un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

25 un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con

134

grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo halogenoalquilo de C1-C6,

5 un grupo halogenoalcoxi de C1-C6,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido
opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

10 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros
sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

15 5. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1
a 4, caracterizado porque A3 representa el siguiente grupo de
sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo
20 hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de
C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-
C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo
heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo,
un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un
25 grupo metilsulfonilo.

6. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1
a 5, caracterizado porque B es un grupo amino sustituido
30 opcionalmente con grupos alquilo de C1-C6.

135

7. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.

5

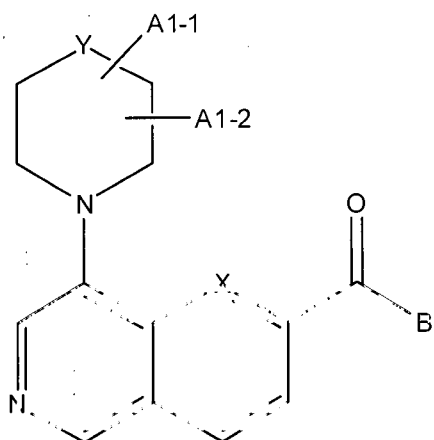
8. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque X es -N=.

10

9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a):

[Fórmula química 2]

15



(I-a)

20

en donde cada sustituyente representa el mismo significado que en la fórmula general (I),

A1-1 y A1-2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo de sustituyentes A1, y Y representa -CH-, -CH₂-, -NH-, -N-, o -O-.

25

10. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque A1-2 es un átomo de hidrógeno.

30

136

11. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

- 5 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo dimetilcarbamoilo,
- un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,
- un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
- 10 un grupo seleccionado de A2,
- un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,
- un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de A2,
- 15 un grupo ciclohexilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos
- 20 seleccionados de A2,
- un grupo benzoilo sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- 25 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y
- un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

30 12. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable

137

del mismo de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

- un grupo dimetilcarbamoilo,
- 5 un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- un grupo alcoxycarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2,
- un grupo fenilo sustituido opcionalmente con grupos
- 10 seleccionados de A2,
- un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2, y
- un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A2.

15

13. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A2 es el siguiente grupo de sustituyentes:

- 20 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo,
- un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,
- 25 un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,
- un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,
- un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con
- 30 grupos seleccionados de A3,

138

un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

5 un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

10 un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

un grupo heterociclilsulfonilo de 3 a 10 miembros sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

15

14. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A2 representa el siguiente grupo de sustituyentes:

20 un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo carbamoiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alquilamino de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

25 un grupo alquilo de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

un grupo alcoxi de C1-C3 sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3,

30 un grupo ciclopropiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3, y

179

un grupo ciclohexiloxi sustituido opcionalmente con grupos seleccionados de A3.

15. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
5 del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo alquilo de
10 C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halogenoalcoxi de C1-C3, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo etilmetilcarbamoilo y un grupo metilsulfonilo.

15

16. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque A3 es el siguiente grupo de sustituyentes:

20 un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo t-butoxicarbonilamino, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, un grupo dimetilcarbamoilo y un grupo
25 metilsulfonilo.

17. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque A3 es el siguiente grupo de
30 sustituyentes:

140

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo metilsulfonilo, un grupo metoxi y un grupo difluorometoxi.

5 18. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, caracterizado porque Y es -CH-, -CH₂-, -NH-, o -N-.

10 19. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque A1-1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo fenilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi, un
15 grupo 2-(ciclopropiloxi)etoxi, un grupo 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etoxi, un grupo 2-etoxietoxi, un grupo 2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi, un grupo 2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi, un grupo tiazolo, un grupo 2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etoxi, y un grupo 2-(tetrahydro-
20 2H-piran-4-iloxi)etoxicarbonilo.

25 20. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19, caracterizado porque B es un grupo amino sustituido opcionalmente con grupos alquilo de C1-C6.

30 21. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9

a 19, caracterizado porque B es un grupo amino, un grupo metilamino o un grupo etilamino.

22. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
5 del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21, caracterizado porque X es -N=.

23. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del
siguiente grupo de compuestos o una sal farmacológicamente
10 aceptable del mismo:

- 8-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 8-mofolin-4-il-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 8-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-
- 15 carboxamida,
- 8-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-
- carboxamida,
- 8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-
- il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 20 N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-
- iloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 8-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}-1,6-
- naftiridin-2-carboxamida,
- 8-{4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]piperidin-1-il}-1,6-
- 25 naftiridin-2-carboxamida,
- 8-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-1,6-naftiridin-
- 2-carboxamida,
- 8-(4-{2-[metil)metilsulfonil)amino]etoxi}piperidin-1-
- il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
- 30 8-[4-(2-etoxietoxi)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-2-

142

carboxamida,

8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

5 N-etil-8-(4-{2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-etil-8-(4-{2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-iloxi]etoxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

10 8-{4-[2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-etil-8-{4-[2-(tetrahydrofuran-3-ilmetoxi)etoxi]piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-piperidin-1-il-isoquinolin-6-carboxamida,

15 4-(4-fenilpiperazin-1-il)isoquinolin-6-carboxamida,

4-morfolin-4-ilisoquinolin-6-carboxamida,

4-[(3S)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[(3R)-3-(metoximetil)piperidin-1-il]isoquinolin-6-

20 carboxamida,

4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]isoquinolin-6-carboxamida,

4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida,

25 4-{4-[2-(ciclopropiloxi)etoxi]piperidin-1-il}isoquinolin-6-carboxamida,

trans-8-(4-{2-[(4-metoxitetrahydrofuran-3-il)oxi]etxi}piperidin-1-il)-1,6-naftiridin-2-carboxamida, y

4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)piperazin-1-

30 carboxilato de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo.

143

24. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, como un ingrediente activo.

5

25. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque se usa para promover osteogénesis.

10

26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque se usa para mejorar metabolismo de hueso.

15

27. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con metabolismo de hueso.

20

28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la enfermedad asociada con metabolismo de hueso es osteoporosis.

25

29. Un método para mejorar el metabolismo de hueso, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 a un mamífero.

30

30. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con metabolismo de hueso, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 a un mamífero.

144

31. Un método para prevenir o tratar osteoporosis, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24 a un mamífero.

5

10

145

(51) Clasificación⁷ de patente internacional:

C07D 217/22 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/53 77 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(74) Agente: ISHIBASHI Koki et al.; T1340081 Tokio (JP).

(S1) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, EH, EF, EW, EY, EZ, CA, CH, CL, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LF, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, PO, PS, PU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UC, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2010/050221

(22) Fecha de presentación internacional: 12 enero 2010
(12.01.2010)

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

(30) Datos de prioridad:
2009-008635 19 enero 2009 (19.01.2009) JP

(S4) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FF, GE, GF, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, PG, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

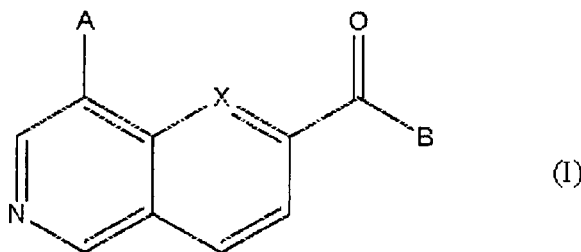
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): Publicada
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP]; 1038426 Tokio (JP).

— con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(72) Inventores; y

(71) Solicitantes/Inventores: (para US únicamente): KANNO, Osamu. NAKAJIMA, Katsuyoshi. AOKI, Kazumasa. TANAKA, Ryoichi. HIRANO, Shimpei. OIZUMI, Kiyoshi. ASANO, Daigo.

(54) Título: COMPUESTO CICLICO QUE CONTIENE HETEROATOMOS



(57) Resumen: Se describe un novedoso compuesto de bajo peso molecular que tiene efecto promotor de formación de hueso. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. (En la fórmula, los sustituyentes se definen como sigue: A es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros o similar; B es un grupo amino o similar; y X representa N o similar).

14/6

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
 PCT/JP2010/050221

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

Véase hoja adicional

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

C07D217/22, A61K31/4545, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/5513, A61K31/5513, A61P19/08, A61P19/10, C07D401/04, C07D401/12, C07D405/14, C07D413/04, C07D417/12, C07D471/04

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), WPI

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
A	WO 2006/017672 A2 (SERENEX INC.), 16 Febrero 2006 (16.02.2006), todo el texto, particularmente, las reivindicaciones; ejemplos; página 1 & US 2006/030584 A1 & EP 1773834 A2 & US 7282506 B2 & JP 2008-509151 A	1-28
A	WO 2002/100405 A1 (VERTEX PHARM INC.), 19 Diciembre 2002 (19.12.2002), todo el texto, particularmente, ejemplos; página 2 & US 6552019 B1 & US 2003/203905 A1 & EP 1414455 A1 & US 6759535 B2 & US 2004/254216 A1 & JP 2005-500284 A & US 6962996 B2 & EP 1414455 B1 & EP 2036891 A2 & EP 2036891 A3	1-28

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☐ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento al cual pueda arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una actividad inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se pueda considerar que la invención involucre una actividad inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"Z" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

03 febrero 2010 (03.02.2010)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

16 febrero 2010 (16.02.2010)

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA

Oficina Japonesa de Patentes

Funcionario Autorizado

147

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/JP2010/050221

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES		
Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevantes para la Reiv. No.
A	WO 2007/020046 A1 (NOVARTIS AG.), 22 Febrero 2007 (22.02.2007), todo el texto, particularmente, ejemplos; página 110 & EP 1917246 A1 & JP 2009-505984 A	1-28
A	WO 2003/074525 A1 (ASTELLAS PHARMA INC., JP), 12 Septiembre 2003 (12.09.2003), todo el texto, particularmente, página 1 & JP 2004-002318 A & EP 1481977 A1 & US 2005/096322 A1 & US 2005/261297 A1 & US 7173033 B2	1-28
A	WO 2002/094321 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 28 Noviembre 2002 (28.11.2002), todo el texto, particularmente, páginas 1 a 18 & EP 1389468 A1 & US 2004/146561 A1 & US 2008/031958 A1	1-28
A	KITAURA, H., et al, 'Analysis of TNF-a-induced Osteoclastogenesis in vivo', The Bone, vol.21, No.6, 2007, p.75-78	1-28
A	TANAKA, Y., et al, 'Paradigm shift of treatments of osteoporosis and rheumatoid arthritis', The Bone, vol.22, No.3, 2008, p.153-157	1-28

148

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
 PCT/JP2010/050221

Continuación de A. CLASIFICACIÓN DE MATERIA OBJETIVO

(Clasificación Internacional de Patentes (IPC))
 C07D21 7/22(2006.01) i, A61K31/4545(2006.01)1, A61K31/4725(2006.01)i,
 A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)1, A61K31/5513(2006.01)i,
 A61P19/08 (2006.01)1, A61P19/10 (2006.01)1, C07D401/04 (2006.01)i,
 C07D401/12(2006.01)i, C07D405/14 (2006.01)i, C07D413/04 (2006.01) i, C07D417/12
 (2006.01)i, C07D471/04 (2006.01)i

(Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o según la clasificación
 nacional y IPC)

149

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/JP2010/050221

Bloque II Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☒ Nos. De reivindicaciones: 29-31
porque se refieren a materia que no se requirió buscar por esta Autoridad, a saber:
Las reivindicaciones 29 a 31 se refiere al método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y por lo tanto se relaciona con un tema en el que la Autoridad de búsqueda internacional no está obligada a llevar a cabo una búsqueda en virtud ...
(continúa en hoja adicional)
- ☐ Nos. De reivindicaciones:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado de que no se pudo llevar a cabo ninguna Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
- ☐ Nos. De reivindicaciones:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4(a).

Bloque III Observaciones cuando carece unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varios inventores en esta solicitud internacional, como sigue

- ☐ Ya que se pagaron a tiempo por el solicitante todas las cuotas de búsqueda adicionales requeridas, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones escrutables.
- ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron escrutarse sin esfuerzo que justificara una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de ninguna cuota adicional.
- ☐ Ya que sólo algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas se pagaron a tiempo por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre sólo las reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ No se pagaron a tiempo por el solicitante las cuotas de búsqueda adicionales requeridas. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierta por las Reivindicaciones Nos.:

Aclaración acerca de la Protesta

- ☐ Las tarifas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando aplica, el pago de una tarifa de protesta
- ☐ Las tarifas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante pero el pago de tarifa de protesta aplicable no fue pagado dentro del tiempo límite especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompañó al pago de las tarifas de Búsqueda adicionales.

180

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/JP2010/050221

Continuación de Bloque No. II-1 de continuación de primera hoja (2)

la disposición de la Regla 67.1(iv) del PCT que el artículo 43bis.1 (b) del PCT se aplicará mutatis mutandis.

151

DSPCT-FP1009
PETITORIO DEL PCT

Original (para PRESENTACIÓN)

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	No. de Solicitud Internacional	PCT/JP2010/050221
0-2	Fecha de Presentación Internacional	12 ENERO 2010 (12.01.2010)
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	
0-4	Forma – PCT/RO/51 Petitorio del PCT	JPO-PAS
0-4-1	Preparado usando	I170
0-5	Petición El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina Japonesa de Patentes (RO/JP)
0-7	Referencia de presentación del solicitante o apoderado	DSPCT-FP1009
I	Título de la invención	COMPUESTO CICLICO QUE CONTIENE HETEROATOMOS
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	Todos los países designados excepto US
II-4	Nombre	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED 1038426
II-5	Dirección:	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 1038426 Japón
II-6	País de nacionalidad	JP
II-7	País de residencia	JP
II-10	Correo electrónico:	ipadmin@dalichisankyo.co.jp
II-10(a)	Autorización para utilizar correo-electrónico Se autoriza a la Oficina receptora, la Autoridad de Búsqueda Internacional, la Oficina Internacional y la Autoridad de Examen Preliminar Internacional a utilizar la dirección de correo electrónica para enviar con antelación, si la Oficina o Autoridad así lo desea, copias de las notificaciones con respecto a esta solicitud internacional	
II-11	No. de registro del solicitante con la Oficina	307010166

152

Original (para PRESENTACIÓN)

III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	únicamente US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	KAHNO, Osamu
III-1-5	Dirección:	
III-1-6	País de nacionalidad	
III-1-7	País de residencia	
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	únicamente US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	NAKAJIMA, Katsuyoshi
III-2-5	Dirección:	
III-2-6	País de nacionalidad	
III-2-7	País de residencia	
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	únicamente US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	AOKI, Kazumasa
III-3-5	Dirección:	
III-3-6	País de nacionalidad	
III-3-7	País de residencia	
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	únicamente US
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	TANAKA, Ryoichi
III-4-5	Dirección:	
III-4-6	País de nacionalidad	
III-4-7	País de residencia	
III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para	únicamente US
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HIRANO, Shimpel
III-5-5	Dirección:	
III-5-6	País de nacionalidad	
III-5-7	País de residencia	

153

Original (para PRESENTACIÓN)

III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-6-2	Solicitante para	únicamente US
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	OIZUMI, Kiyoshi
III-6-5	Dirección:	
III-6-6	País de nacionalidad	
III-6-7	País de residencia	
III-7	Solicitante y/o inventor	
III-7-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-7-2	Solicitante para	únicamente US
III-7-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ASANO, Daigo
III-7-5	Dirección:	
III-7-6	País de nacionalidad	
III-7-7	País de residencia	
IV-1	Apoderado o representante común; o dirección para correspondencia La persona identificada abajo es en la presente/ha sido asignado para actuar a nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	agente
IV-1-1	Nombre	ISHIBASHI Koki
IV-1-2	Dirección:	1340081 c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13, Kit akasai, Edogawa-ku, Tokio 1340081 Japón
IV-1-3	No. telefónico	03-5696-8270
IV-1-4	No. de facsímil	03-5696-8773
IV-1-5	Correo electrónico	ipadmin@daichisankyo.co.jp
IV-1-5(a)	Autorización para utilizar correo-electrónico Se autoriza a la Oficina receptora, la Autoridad de Búsqueda Internacional, la Oficina Internacional y la Autoridad de Examen Preliminar Internacional a utilizar la dirección de correo electrónico para enviar con antelación, si la Oficina o Autoridad así lo desea, copias de las notificaciones con respecto a esta solicitud internacional	Sí
IV-1-6	No de registro del agente	100146581
IV-2	Apoderados adicionales	(apoderados adicionales con la misma dirección que el primer apoderado mencionado)
IV-2-1	Nombre	YAGUCHI, Toshiaki (100115750)

184

Original (para PRESENTACIÓN)

V	Designación de Países		
V-1	La presentación de esta solicitud constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contrayentes limitada por el PCT en la fecha de presentación internacional, para garantizar cada tipo de protección disponible y, cuando aplique, para garantizar tanto patentes regionales como nacionales.		
VI-1	Reclamo de prioridad de solicitud nacional anterior		
VI-1-1	Fecha de presentación	19 enero 2009 (19.01.2009)	
VI-1-2	Número	2009-008635	
VI-1-3	País	JP	
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Japonesa de Patentes (ISA/JP)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a reclamar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración de inventoría (sólo para propósitos de la designación: de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones no perjudiciales o excepciones a falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio (incluyendo hojas de declaración)	5	✓
IX-2	Descripción	104	✓
IX-3	Reivindicaciones	14	✓
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	124	
	Ítems acompañantes	Documento(s) anexo(s)	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tarifas	-	✓
IX-17	Diskette PCT-EASY	-	-
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar al resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Japonés	
X-1	Firma del solicitante o apoderado	(PKCS7)	
X-1-1	Nombre		
X-1-2	Nombre de signatario		
X-1-3	Función		
X-2	Firma del solicitante o apoderado	/100115750/	
X-2-1	Nombre		
X-2-2	Nombre de signatario		
X-2-3	Función		

155

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional propuesta	12 enero 2010 (12.01.2010)
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha de recepción real corregida debido a documentos o dibujos recibidos después pero a tiempo que completan la solicitud internacional propuesta	
10-4	Fecha de recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/JP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague la tarifa de búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

156



No. 11-102287- -00000-0000

Fecha: 2011-08-11 15:02:50
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 156

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 436/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 436/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 436/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANFUTO COMPANY, LIMITED.

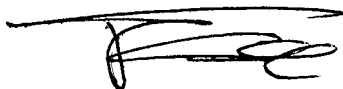
REFERENCIA	Radicación No.	11 102287
	Solicitud internacional	PCT/JP2010/050221
	Fecha inicio fase nacional	19/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13715

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título V de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11